Depresión

Cómo comprenderla y superarla

José Ramón Alonso

Biblioteca de Psicología

DEPRESIÓN

Cómo comprenderla y superarla

JOSÉ RAMÓN ALONSO

Depresión
© José Ramón Alonso, 2022
© de esta edición, EMSE EDAPP, S. L., 2022

Realización editorial: Bonalletra Alcompas, S. L.
Diseño e ilustración de cubierta: Pau Taverna
Diseño y maquetación: Manel López (GRAFCO)
©Ilustraciones: Jordi Dacs (p. 59 [Ilustración basada en la de Kandel, Schwartz, Jessell, Siegelbaum, Hudspeth, Principle of Neural Science, Fifth Edition, McGrawHill, figura 48-4, adaptada por Nieuwenhuys, 1998]), Designua/Shutterstock (p. 64), Soleil Nordic/Shutterstock (p. 87).
Dominio público: Áreas de Brodmann (p. 56).
© Fotografías: Simone Hogan/Shutterstock (p. 102).
Depósito legal: B 19871-2021
ISBN: 978-84-1354-323-9
Impreso en Eslovenia

Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento y su distribución mediante alquiler o préstamo públicos.

Índice

Introducción	7
¿Qué es la depresión?	13
Perspectiva histórica	18
Los primeros síntomas	31
El diagnóstico	35
Tipos de depresión	38
Depresión perinatal o postparto	40
El organismo deprimido	51
La genética de la depresión	51
Diferencias en el sistema nervioso	54
La química de la depresión	62
Depresión y salud	66
Causas de la depresión	81
Teoría bioquímica	82
Teoría estructural	84
Teoría del fotoperíodo	86
Cambios en la microbiota	86
Exceso de actividad laboral	89

Tratamiento de la depresión 93
Terapia farmacológica 101
Terapia electroconvulsiva 112
Terapia psicológica 113
Tratamientos para depresiones leves 114
Tratamientos experimentales 122

Salida de la depresión 137
Apoyo a la persona deprimida 137
Un decálogo para la depresión 139

Bibliografía consultada 141

Introducción

Es difícil explicar lo que es la depresión a quien no la ha sufrido. Estas descripciones breves, recogidas por el escritor Danny Baker en su página de Facebook, las han hecho personas que han pasado por esta experiencia y son un ejemplo de lo dura que es esta enfermedad.

- La depresión es no vislumbrar ningún futuro y no tener respuesta para ninguno de los problemas de tu vida.
- Cuando tienes depresión, nada te divierte, nada te hace sonreír.
- Sientes que eres como un fantasma... que no eres parte del mundo real.
- Es como ahogarse, mientras puedes ver que todo el mundo a tu alrededor está respirando.
- La depresión es un lugar oscuro del que no se puede escapar. Es como estar encerrada en una habitación sin luz, ni ventanas ni puerta. Está tan oscuro que no puedes ni siquiera ver tus manos delante de tu cara, no digamos ya encontrar una salida.

- La depresión es la incapacidad para construir o imaginar un futuro.
- Deslizarse en una depresión es como caer en un pozo oscuro y sin fondo, preguntándote si alguna vez terminará esa caída. Y cuando miras hacia atrás, al lugar desde donde caíste —y que es el mismo al que deseas regresar— puedes ver cómo se va alejando en la distancia, esa famosa luz que se hace más y más tenue, mientras que el pozo en el que estás cayendo se hace más profundo, más oscuro y te envuelve más y más.
- La depresión es como si te cambiasen la mente por otra que te hace sentir sin ningún valor e insensible a la vida, incluso para mi propio marido e hijo. Me arrebata cualquier sentimiento que no sea una tristeza perpetua que nunca sé de dónde vino pero que conozco muy bien. La depresión me ha robado mi confianza y ya no me siento merecedora del amor de nadie. La depresión me llama cosas y me hace tener pensamientos terribles y ha habido veces en las que la depresión ha ganado y he tomado una sobredosis de un medicamento.
- Es como estar atrapada en una caja de la que no puedes salir, un lugar muy oscuro donde te sientes tan abatida que incluso las tareas más simples son difíciles. Y te sientes completamente sola.
- Estás debajo de un suelo de cristal, gritando y golpeando en él para intentar captar la atención del resto del mundo que sigue sus vidas sin ti. El problema es que nadie puede oírte y ni siquiera saben que estás atrapada allí.
- Emociones múltiples: miedo, desesperación, vacío, insensibilidad, vergüenza y una incapacidad para reconocer a la persona alegre y feliz que solías ser.

- La depresión es perder el deseo de tomar parte en la vida.
- Para el resto del mundo es como un agua pacífica, pero hay un tsunami rugiendo por debajo de la superficie.
- La depresión te hace sentir que eres una actriz que te interpreta a ti misma y que siempre está obligada a sonreír.
- Estar deprimido es como tener una visión de túnel, independientemente de cómo vaya tu vida, te hace sentir miserable y abrumado sin ningún motivo.
- Un cáncer del alma.
- Es como vivir entre la niebla todo el tiempo, un mundo sin color ni risas.
- Es como vivir en un túnel oscuro sin luz al final, sin aire para respirar por mucho que intentes llenar tus pulmones.
- Sentirse completamente sola, incluso si estás rodeada de gente.
- Una desesperanza completa.
- Es como sentir un duelo por alguien que una vez amaste: tú misma. Cuando te miras en un espejo solo ves los ojos de un muerto. No hay chispa. No hay alegría. No hay esperanza. Te preguntas si conseguirás existir un día más.
- Sentirse dormida en el interior. Pasa el mundo y el tiempo y nada te da alegría.
- Sentirse oscura, sola, asustada. Dormir es la única escapatoria para el dolor.
- Es como ser el prisionero y el carcelero al mismo tiempo.
- Despertarse a otro día de desánimo y sentir que ese peso en tu pecho nunca va a desaparecer.
- Solo quieres levantarte en un campo y gritar hasta que tu cabeza estalle, pero no sabes por qué.

- Como si tu mente estuviera paralizada.
- Es como caer en un pozo o un agujero oscuro y profundo y no tener una escalera para poder trepar y salir de allí. Estás atrapada en la oscuridad, sientes frío y notas cómo te vas entumeciendo.
- Me hace sentir como una pequeña semilla en el fondo de una maceta, cuanto más intento crecer y liberarme, me cae encima más tierra que me ahoga y me empuja hacia el fondo.
- Estar deprimido es que te hayan arrebatado todas tus emociones, salvo las negativas, como son la tristeza, la ansiedad y el miedo.
- Es una bola de plomo de diez toneladas en tus tripas que no puedes hacer nada más que arrastrar de un lado a otro contigo. Y tienes que intentar parecer normal al mismo tiempo que haces eso.
- Es un ladrón... te quita todo y te deja morir.
- Es como tratar de respirar mientras estás envuelta en alquitrán.
- Es algo más doloroso que cualquier dolor físico que haya experimentado nunca. Y NADIE puede verlo.
- La depresión es despertarte deseando haber muerto mientras dormías.

Ojalá estas frases, reales y de personas deprimidas, nos ayuden a vislumbrar la dureza, el sufrimiento y la desesperanza asociadas a esta enfermedad.

Según la OMS, la depresión es la primera causa de discapacidad a nivel mundial y en 2030 será la enfermedad con mayor carga en todo el planeta, con unos 500 millones de afectados. Las estadísticas muestran que aproximadamente una de cada seis personas sufrirá depresión al menos una vez en su vida. La magnitud de este problema se agrava por el estigma de esta enfermedad, que hace que en muchos casos no sea diagnosticada ni tratada, y por la limitada eficacia de los tratamientos disponibles, que conlleva que sea una enfermedad larga y, en algunos casos, con recaídas recurrentes o, simplemente, que no responda a las terapias.

Otro aspecto impactante es el coste socioeconómico: se calcula que la depresión y sus aspectos asociados (enfermedad, medicación, absentismo laboral, muertes prematuras...) cuestan cada año a Europa un 1% de su economía. Frente a la dureza de estos datos, se continúa avanzando, se experimenta con tratamientos psicológicos y farmacológicos eficaces, y sabemos que nuevas líneas terapéuticas con resultados preliminares muy prometedores mejorarán la situación en el futuro inmediato. Hemos ampliado el conocimiento sobre las causas de la depresión, sobre las zonas cerebrales afectadas, sobre la química cerebral de la depresión, sobre las estrategias que pueden prevenir este trastorno o favorecer su recuperación. Pero, mientras llega esa ansiada mejora, debemos combinar, como en cualquier otro trastorno mental, esperanza y prudencia, apoyo a las personas afectadas, esfuerzo y compromiso en la investigación y concienciación social.

La depresión es una enfermedad física que afecta especialmente al sistema nervioso y que se refleja en comportamientos anómalos. No tiene nada que ver con la tristeza o la melancolía, que son emociones naturales y probablemente necesarias. La depresión afecta gravemente a la calidad de vida, a la productividad e incluso a la esperanza de vida pero, así como para otros temas de salud tenemos unas políticas muy proactivas, con campañas contra el tabaco o el alcohol, a favor del ejercicio y la dieta sana, incluso para evitar las quemaduras del sol, en lo que se refiere a la depresión, esta se mantiene oculta y se aborda desde el silencio culpabilizador y la vergüenza. Es una enfermedad con estigma, si bien nadie es responsable de sufrir una depresión. Aquí no hay culpables.

Los pacientes deprimidos sienten que las cosas mejoran cuando saben exactamente lo que les está pasando, cuando asumen que es una enfermedad, dura y larga pero curable, cuando descubren las cosas que les ayudan y aquellas en las que no deben caer. La depresión mina recursos, arrebata el placer y la alegría, te convierte en alguien distinto a quien eres normalmente. Pero tú sigues siendo tú en ese pozo en el que te encuentras. Ojalá que el estar más informados ayude en ese camino de recuperación, impulse a salir de esta situación, dé esperanza a personas a las que queremos y que pasan uno de los momentos más difíciles de sus vidas. Muchas personas salen de la depresión y se curan para siempre. Ojalá, sabiendo más, ayudemos a que estos casos de éxito sean cada vez más frecuentes.

¿Qué es la depresión?

La depresión o trastorno depresivo es una enfermedad muy común y de larga duración que provoca que una persona se sienta triste, irritable o vacía y que se caracteriza por la falta de ánimo, la pérdida de interés por la vida cotidiana y sus placeres, los sentimientos de culpa o baja autoestima, las alteraciones en el sueño y en el apetito, la sensación de fatiga o falta de energía y los problemas para concentrarse en un objetivo determinado. La persona deprimida no tiene la misma capacidad que cuando está sana y, aunque hemos identificado algunos factores de riesgo, no está claro qué es lo que nos lleva a sufrir esta enfermedad.

La depresión afecta al organismo, al sistema nervioso, al pensamiento, a las emociones y al comportamiento. Se han visto cambios en la organización cerebral de las personas deprimidas, por lo que no es de extrañar su profundo impacto sobre la actividad mental y cómo afecta a todas las actividades de la vida cotidiana. Dominan las ideas negativas en el pensamiento, el estado

de ánimo es muy bajo y la falta de autoestima hace creer al enfermo que no vale para nada y que su familia o su pareja estarían mejor sin él o ella. No es verdad. Las personas deprimidas son las mismas que cuando estaban sanas, pero, igual que con una fuerte gripe no somos capaces de hacer deporte o trabajar como cuando estamos bien, quien tiene una depresión no es capaz de relacionarse, de disfrutar de la vida como cuando no está deprimida. Sin embargo, es el mismo y puede volver a estar bien.

La persona deprimida tiene más preocupaciones, se siente más ansiosa, se nota con menos capacidad para amar, no encuentra nada que le dé placer, maneja la ira de una forma diferente, disminuye su sentimiento de esperanza, cree que nada ni nadie le puede ayudar y tiene sentimientos de culpa sin que, muchas veces, aparezcan ligados a nada concreto. Se trata de una sensación difusa de oscuridad y desesperanza.

Uno de los errores más frecuentes es considerar que la depresión es únicamente tristeza. A menudo el sentimiento preponderante no es estar triste, sino que se manifiesta como falta de confianza en el futuro, letargia, irritabilidad y muchas otras emociones. Diferentes personas presentan depresiones muy distintas entre sí. La depresión no es algo sencillo y claro, es un amplio síndrome que incluye numerosas enfermedades parecidas y que tienen algunos síntomas comunes, igual que el cáncer incluye muchos cánceres diferentes. Además, no todas las personas que están en fases depresivas o maníacas padecen todos los síntomas de estos trastornos. Algunas presentan unos pocos síntomas, otras tienen muchos; algunos son graves, otros son leves. La gravedad de los síntomas varía dependiendo de la persona y también puede cambiar con el tiempo. La diversidad de tipos de

Las principales señales de depresión

- Estado de ánimo triste, ansioso o «vacío» de forma persistente.
- Sentimientos de desesperanza y pesimismo.
- Sentimientos de culpa, inutilidad y desamparo.
- Pérdida de interés o placer en pasatiempos y actividades que antes se disfrutaban, incluyendo la vida sexual.
- Disminución de energía, fatiga, agotamiento, sensación de estar «a cámara lenta».
- Dificultad para concentrarse, recordar y tomar decisiones.
- Insomnio, despertarse más temprano de lo normal o dormir más de la cuenta.
- Pérdida de peso, apetito o ambos, o por el contrario comer más de la cuenta y aumento de peso.
- Pensamientos de muerte o suicidio; intentos de suicidio.
- Inquietud.
- Irritabilidad.
- Síntomas físicos persistentes que no responden al tratamiento médico, como dolores de cabeza, trastornos digestivos y otros malestares crónicos.

depresión se manifiesta en cosas como qué fármacos son eficaces. Así, algunos especialistas piensan que, si no se ven respuestas en las primeras veinticuatro horas tras tomar ketamina, es muy posible que no haya ninguna mejora tras el uso de esa medicación, aunque se haga de forma prolongada. Otra posibilidad es que los distintos tipos de depresión tengan distintas firmas metabólicas y que eso se pueda distinguir en el futuro con, por ejemplo, una analítica en una muestra de sangre o un escáner cerebral que permita

determinar la actividad en varias de las zonas encefálicas implicadas en este trastorno del ánimo. Es un tema que todavía esconde muchas incógnitas, pero del que cada día sabemos más.

La depresión no es algo que se nos cruce en la cabeza; es una enfermedad grave y compleja, con una evolución larga y que para un reducido número de personas termina con la muerte. Con el fin de mejorar y salir de la depresión, la mayoría de la gente afectada necesita un tratamiento, y muchas de las personas deprimidas que son tratadas se curan o mejoran de manera notable.

Un trastorno del ánimo es una de las experiencias más duras por las que se puede pasar en la vida y no se puede minimizar su importancia ni para la persona que lo sufre ni para el conjunto de la sociedad. Muchos adolescentes y adultos (algunas estimaciones hablan de uno de cada seis) sufren una depresión en algún momento de su vida. Este trastorno del ánimo no distingue entre barreras geográficas, clases socioeconómicas, edades, grupos étnicos o sexos. Aunque es más común en mujeres jóvenes, cualquier persona puede sufrir este trastorno del ánimo, que suele mostrar sus primeros síntomas en edades comprendidas entre los 15 y los 30 años.

El trastorno depresivo afecta a los instintos más básicos de la persona: comer, dormir, tener relaciones sexuales, cuidar de nosotros mismos, luchar por vivir... Estos problemas pueden convertirse en crónicos o recurrentes y llegar a afectar gravemente a la capacidad de una persona para encargarse de sus responsabilidades y tareas diarias, incluyendo la vida profesional, la familiar y la personal.

La depresión es un problema global, uno de los principales problemas sanitarios de la humanidad por su coste personal,

familiar y social. Un 5% de la población sufre al menos un episodio de depresión grave en su vida. La cifra alcanza el 15% si incluimos depresiones de intensidad más moderada. La enfermedad es responsable de más años perdidos (76,4 millones) que cualquier otra condición o problema de salud. Eso es debido al alto número de personas afectadas y al hecho de que para muchas la depresión se prolonga durante años. Cuando se consideran conjuntamente los factores de discapacidad y muerte, la depresión ocupa a nivel mundial el noveno lugar, por detrás de «asesinos» bien conocidos como la enfermedad coronaria, el ictus o el VIH. Sin embargo, los efectos de la depresión se agravan por la ausencia de terapias verdaderamente eficaces y por la escasez de recursos para la salud mental. Basta el dato de que la mitad de la población mundial vive en países donde hay menos de dos psiquiatras por cada 100 000 habitantes (en Suiza, por ejemplo, hay cuarenta).

El país con un mayor índice de depresión es Afganistán, con un 22,5% de la población afectada, y es uno de los peor equipados para luchar contra ella, con tan solo 0,16 psiquiatras por cada 100 000 habitantes. Los conflictos bélicos son un claro factor de riesgo en la depresión, al igual que lo son los abusos sexuales en la infancia y la violencia doméstica. Asimismo, el estrés crónico favorece la aparición de la depresión.

Otro problema que influye sobre la alta prevalencia de la depresión a nivel mundial es la escasez de fondos para investigación. Estados Unidos dedica anualmente 5274 millones de dólares (fondos del NIH, datos de 2013) al cáncer, 1230 a la enfermedad coronaria, 1007 a la diabetes, 504 al alzhéimer y 415 a la depresión.

La enfermedad tiene, además, una mala imagen asociada, pues se presupone que la persona tiene algo que ver con su aparición

o con su posible mejoría. De ahí que cerca de la mitad de los individuos con depresión no lo cuente o no intente buscar un tratamiento. Por lo tanto, a la dureza de este trastorno del ánimo se une que afecta a aspectos básicos de nuestra vida, a la satisfacción con nuestra existencia, a nuestros objetivos y esperanzas, a la calidad de vida. Más aún, la depresión es una de las causas principales de suicidio.

Finalmente, muchas personas y profesionales consideran que la depresión es un trastorno recurrente y discapacitante con un pronóstico bastante negativo. Sin embargo, una parte de aquellos que han experimentado una depresión gozaba de una condición magnífica diez años más tarde, con unos indicadores comparables al 25% de la población en situación óptima, y presentaba una recuperación completa. Es decir, la depresión se puede curar y una parte de las personas deprimidas sale de ella y alcanza una magnífica calidad de vida. Cuanto más sepamos sobre este trastorno del ánimo y cómo afrontarlo, más personas tendrán esa evolución positiva.

Perspectiva histórica

Tenemos datos acerca de la depresión nerviosa desde que existe un registro histórico, con los primeros rastros de escritura en unas tablillas mesopotámicas de arcilla de hace 5000 años. En ellas se habla de una tristeza anómala causada por espíritus malignos. Hay también rastros de la depresión en el antiguo Egipto. Un ejemplo precioso es un poema titulado *Diálogo con su alma de un hombre cansado de la vida* que se encuentra en el papiro Berlín 3024:

La muerte está hoy ante mí
como la curación de una enfermedad,
como un paseo tras el sufrimiento.
La muerte está hoy ante mí
como el perfume de la mirra,
como el reposo bajo una vela en un día de gran viento.
... como un camino tras la lluvia,
... como un retorno a casa después de una guerra lejana...

Durante siglos, la depresión fue considerada un problema espiritual, para algunos causada por una posesión demoníaca, y era tratada por sacerdotes más que por médicos. Mientras se mantuvo la idea de que era algún tipo de posesión por seres malignos se combatió con exorcismos, azotes, ataduras o privación de comida, con el objeto de hacer del cuerpo del paciente un lugar incómodo y sacar y alejar a esos malos espíritus de él.

La ciencia griega fue rompiendo con muchas de esas ideas supersticiosas sobre la enfermedad. Hipócrates escribió que los tipos de personalidad y las enfermedades mentales estaban determinados por la distribución de cuatro líquidos corporales, los llamados «humores»: bilis amarilla, bilis negra, flema y sangre. Un exceso de sangre provocaba comportamientos hiperactivos (maníacos, en la terminología actual), mientras que el exceso de bilis negra provocaba un comportamiento abatido, apático y un manifiesto sentimiento de tristeza, la «melancolía» (*melas* significa 'negro' y *kholé*, 'bilis'). Fue descrita como una enfermedad con síntomas físicos y mentales característicos. Hipócrates en sus aforismos decía que «todos los miedos y desánimos, si duran un tiempo largo, son sintomáticos de esta enfermedad». Es como

consecuencia de esta tristeza que «los melancólicos odian —según Hipócrates— todo lo que ven y parecen continuamente apenados y llenos de miedo, como los niños y los hombres ignorantes que tiemblan en la oscuridad».

Los remedios propuestos por Hipócrates incluían la sangría (sacar sangre del cuerpo), el baño, el ejercicio físico y la dieta. Otros médicos griegos y romanos empezaron a tratar la depresión como un problema físico, y las terapias incluían, además de lo citado anteriormente, masajes, música, extractos de amapola y leche de burra. Eso no suena mal, pero Cornelio Celso (25 a. C. 50 d. C.) recomendaba como «tratamientos» hacer pasar hambre, encadenar con grilletes y dar palizas, con el fin de provocar la reacción del individuo y alejar de él esa sombra oscura.

Galeno revivió las teorías de Hipócrates. Sin embargo, en contra de lo dicho por el sabio griego y el romano, Cicerón planteó que la melancolía era causada por un miedo, rabia o tristeza, una causa mental en vez de física. La melancolía era entonces un concepto mucho más amplio que el de la depresión actual. Se daba especial importancia a una serie de síntomas que incluían la tristeza, el rechazo y el desaliento, y a menudo también el miedo, la furia, los delirios y las obsesiones.

Con la caída del Imperio romano, la zona de mayor desarrollo cultural y científico fue el mundo árabe. Sabios persas como Rhazes (865-925), médico jefe en el hospital de Bagdad, juzgaban adecuadamente al cerebro como el órgano donde tenía lugar la enfermedad mental y la melancolía. Los tratamientos habituales incluían la hidroterapia (baños) y una forma primitiva de terapia conductual: recompensar al paciente tras un comportamiento apropiado. En el siglo XI, Avicena describió la melancolía como

un tipo depresivo de trastorno del ánimo en el que la persona se volvía suspicaz y desarrollaba fobias.

En las zonas cristianas hubo una regresión del conocimiento que afectó también a la explicación del trastorno mental y la depresión. En una época de superstición, el conocimiento general consideraba que las personas con trastornos mentales y psiquiátricos estaban poseídas por demonios, o eran víctimas de brujerías e incluso que podían contagiar a otros su locura. Los tratamientos de entonces incluían los exorcismos y también sumergir en agua o tratar con fuego, actos que a veces terminaban con la muerte del afectado. A veces, las personas deprimidas eran encadenadas, atadas a camas o internadas en lo que se llamaban «asilos de lunáticos», el antecedente de los hospitales psiquiátricos.

Con el Renacimiento se inició la ciencia actual. En 1621, Robert Burton publicó *Anatomía de la melancolía*, una obra enciclopédica donde describía las causas psicológicas y sociales (pobreza, miedo y soledad) de la depresión, basándose en sus observaciones y en su propia experiencia. Los tratamientos que proponía Burton en esta obra enciclopédica eran la dieta, el ejercicio, las distracciones, los viajes, las purgas, las sangrías, los remedios herbales, el matrimonio y la música.

El término *depresión* apareció un poco más tarde. Proviene del verbo latino *deprimere*, que significa 'presionar hacia abajo' y también 'subyugar' o 'abatir'. En 1665, el escritor inglés Richard Baker habló de alguien que tenía «una gran depresión de espíritu» y el término se asentó y se adoptó en otras disciplinas como la fisiología y la economía.

Durante la Ilustración, en el siglo XVIII, se pensó que la depresión era algo hereditario, una debilidad del temperamento,

lo que condujo a que la gente pensara que las personas deprimidas debían ser encerradas o al menos mantenidas ocultas dentro de las casas. Un resultado de este proceso es que muchas de ellas quedaban aisladas, encerradas en un círculo vicioso donde no podían hacer amigos ni desempeñar un oficio, lo que a su vez provocaba que no tuvieran vivienda propia o cayeran en la pobreza y fueran finalmente confinados en instituciones para enfermos mentales. La melancolía se clasificó en treinta tipos diferentes, uno de ellos la hipocondría, que terminó siendo considerada otra enfermedad distinta.

Al final de esta época se pusieron en boga diversos tratamientos como el ejercicio, la dieta, oler tierra mojada o escuchar música y los médicos empezaron a plantear que servía de ayuda hablar sobre los problemas con un amigo o un profesional, es decir, el inicio de la psicoterapia tal como hoy la conocemos. Otros médicos entendían que la depresión era el resultado de un conflicto interno entre lo que se deseaba y lo que se sabía que estaba bien, pero los intentos de encontrar una causa orgánica para este trastorno no produjeron nada útil.

En esta época surgieron nuevos tratamientos, como la inmersión en agua (los pacientes se mantenían sumergidos tanto tiempo como aguantaran) y una silla giratoria que causaba mareos, pues se creía que el «centrifugado» del paciente podría colocar los contenidos del cerebro en la posición correcta. Se dice que Benjamin Franklin desarrolló una versión primitiva de la terapia del electrochoque en esta época, mientras que otras recomendaciones eran montar a caballo y el uso de los enemas y los eméticos, los fármacos que hacían vomitar.

A finales del siglo XIX y comienzos del XX se empezó a dar un diagnóstico muy frecuente en Estados Unidos: la neurastenia

o «debilidad mecánica de los nervios». De hecho, era tan habitual que se pensó que los estadounidenses eran especialmente proclives a la neurastenia y el famoso psicólogo William James la llegó a denominar «americanitis». Los síntomas eran fatiga, ansiedad, dolores de cabeza, palpitaciones cardíacas, hipertensión, neuralgia y un bajo estado de ánimo. Algunos pensaban que era típica de las mujeres de las zonas rurales que vivían aisladas y sin una labor gratificante y valorada mientras que otros decían que era propia de las mujeres urbanas y hombres de negocios con una vida estresante, acelerada y agotadora.

En 1895, el psiquiatra alemán Emil Kraepelin se dedicó a ordenar y clasificar los trastornos mentales y usó la denominación «estados depresivos» para referirse a distintos tipos de melancolía. Asimismo, mantuvo este término para nombrar la enfermedad y usó «*depresión*» para referirse a un estado de ánimo. Kraepelin trabajaba con la idea de que había una patología cerebral subyacente pero también promovió la diferenciación entre endógena (de causas internas) y exógena (causada por algún factor externo). Wilhelm Griesinger empleó por primera vez la expresión «*estados de depresión mental*» como sinónimo de melancolía. Finalmente, Adolf Meyer propuso abandonar el término melancolía y sustituirlo por el de depresión.

En esta batalla por la nomenclatura, Karl Ludwig Kahlbaum utilizó el término ciclotimia en 1863 para designar las variaciones periódicas de las fases depresiva y maníaca, a modo de ciclos repetitivos y el psiquiatra inglés Henry Maudsley incluyó la depresión nerviosa dentro de una categoría más amplia de trastornos de la afectividad. En 1917, Sigmund Freud, el padre del psicoanálisis, escribió *Duelo y melancolía* y teorizó que la melancolía era la

respuesta a una pérdida, tanto la real (la muerte de una persona querida) como la simbólica (no haber sido capaz de conseguir un objetivo buscado). Más aún, Freud creía que la rabia inconsciente sobre esta pérdida llevaba al odio a uno mismo y a un comportamiento autodestructivo. Propuso que el psicoanálisis podía ayudar al paciente a resolver estos conflictos, eliminando los pensamientos autolesivos y mejorando el comportamiento.

En torno a 1930 empezaron a aparecer nuevas técnicas para el tratamiento de los trastornos mentales, con un enfoque más físico, más biológico, buscando no tanto alterar los procesos mentales como entender y reconducir las bases neurobiológicas de la conducta patológica. Las primeras líneas fueron las llamadas «terapias de choque», entre las que se encontraba la piroterapia o tratamiento mediante la fiebre: la temperatura de los pacientes se subía con baños, mantas eléctricas o generando una infección por malaria. La malarioterapia se convirtió en una activa área clínica y de investigación y se usó para la psicosis maníaco-depresiva. Durante un tiempo, los hospitales «cultivaron» el parásito de la malaria en pacientes hospitalizados que eran utilizados como fuente de plasmodios para otros enfermos.

Más avanzado el siglo XX se fueron probando distintos tratamientos, incluyendo la lobotomía, que «calmaba» a los pacientes, pero también generaba cambios de personalidad, pérdida de la capacidad de decisión, pérdida del juicio crítico y, en ocasiones, causaba la muerte del paciente. El electrochoque o terapia electroconvulsiva fue una herramienta generalizada en el tratamiento de la depresión. Introducida por primera vez en 1938 por Ugo Cerletti y Lucio Bini, es la última de las terapias de choque, pero anterior a la mayoría de los tratamientos psicofarmacológicos. Desde esa

época, el electrochoque se ha mantenido en uso, con más o menos predicamento, con mala fama o peor, y sus detractores piensan que solo consigue que los pacientes sean más dóciles y más fáciles de manejar, mientras que muchos estudios concluyen que se obtienen resultados positivos tras su uso. Existen algunos médicos y expacientes que se oponen rotundamente a su uso, pero la mayoría de los psiquiatras consideran que es una técnica segura y eficaz, especialmente útil para los casos de depresión refractaria, la que no responde a otros tratamientos. En la depresión refractaria, los niveles de remisión alcanzan el 60 %, y eso teniendo en cuenta que se suele emplear en pacientes en los que han fallado todos los demás tratamientos. La terapia de electrochoque tiene también fervientes defensores. Según Max Fink, uno de los pioneros de esta técnica, «junto con la penicilina para la neurosífilis y la niacina para la pelagra, la terapia electroconvulsiva para los trastornos mentales graves es el tratamiento más eficaz desarrollado en el siglo xx».

En la década de 1950 se inició una nueva fase, la de la psicofarmacología. Entre los primeros neurofármacos aparecieron los antidepresivos. La solución vino por un camino inesperado: las compañías farmacéuticas estaban interesadas en otro problema antiguo, la tuberculosis, y dos fármacos parecidos, la isoniazida y la iproniazida, se empezaron a probar como tratamiento antituberculoso. Esta historia tiene muchos aspectos curiosos. En primer lugar, para fabricar estos medicamentos se utilizó hidrato de hidracina, que no era un compuesto sencillo de obtener en 1945, pues los alemanes lo habían fabricado para usarlo como combustible en sus bombas volantes V-2. Debe de ser el único caso en la historia en que se utilizó combustible de cohetes para fabricar

medicamentos. En segundo lugar, había que buscar un sitio para hacer los ensayos clínicos, y se quería evitar la confusión con los efectos de los antimicrobianos, así que se probaron en Many Farms, una reserva de indios navajos donde la incidencia de tuberculosis era rampante y no se administraba estreptomicina, el antibiótico habitual en esa época para tratar la enfermedad salvo para las poblaciones que estaban realmente abandonadas a su miseria. En tercer lugar, tres compañías farmacéuticas, incluida Roche, intentaron patentar el fármaco, pero ninguna lo consiguió. Y en cuarto lugar, que es lo que a nosotros nos interesa, los dos nuevos fármacos resultaron tener efectos mediocres para tratar esta infección bacteriana pero los pacientes se volvían muy animosos, casi eufóricos, así que algunos psiquiatras decidieron probarlo en sus pacientes deprimidos. Fue el primer tratamiento farmacológico contra la depresión.

El conocimiento sobre el funcionamiento de este primer antidepresivo vino también de otra línea de investigación. En la década de 1930 se vio que una enzima llamada «monoamino oxidasa» (MAO) degradaba el aminoácido tiramina. Buscando compuestos capaces de inhibir esa enzima se vio que uno de los más eficaces era precisamente la iproniazida. Se fue avanzando paso a paso y se comprobó que los inhibidores de la MAO bloqueaban la degradación de aminas neurotransmisoras como la serotonina o la norepinefrina, mientras que la reserpina agotaba sus reservas. Fue la primera vez que se pensó que el efecto antidepresivo tenía que ver con las monoaminas y, en particular, con la serotonina.

Tras un descubrimiento prometedor de este tipo, los químicos generaron muchas sustancias parecidas y los farmacólogos probaron sus efectos. Roland Kuhn quería estudiar la clorpromazina,

pero era demasiado cara, así que preguntó a los químicos de Geigy si tenían algo parecido y le dieron imipramina. Consiguió buenos resultados en tres pacientes y, solo con eso, lo presentó en un congreso en Zúrich, donde lo escucharon doce personas. Con todo, una nueva herramienta contra la depresión había nacido: los antidepresivos tricíclicos, llamados así porque la molécula tiene tres anillos. Rápidamente se vio que no eran ideales, pues los efectos secundarios resultaban evidentes, en particular aumento de peso y abotargamiento. Además, en una población que tenía riesgo de suicidio, su toxicidad era alta. En general, se reservaron para los casos más graves de depresión.

Años más tarde se vio que los niveles de serotonina, un transmisor clave en la depresión, se podían mantener altos en la hendidura sináptica si se bloqueaba un sistema que tienen las neuronas para reciclar este neurotransmisor, que es recaptarlo, volver a empaquetarlo en vesículas y usarlo de nuevo. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, el más famoso de los cuales ha sido el Prozac, se convertirían en el mayor negocio de la historia de la industria farmacéutica y en algunas de las moléculas protagonistas del siglo xx. El Prozac era más seguro que sus antecesores, tenía menos efectos secundarios y bastaba con tomar una píldora al día. En su libro *Listening to Prozac* (1993), el psiquiatra Peter Kramer llegó a escribir que hacía que sus pacientes se sintieran «mejor de lo normal».

En las décadas de 1950 y 1960 fueron apareciendo nuevas formas de tratamiento psicológico como la terapia cognitiva-conductual, que tenía como finalidad ayudar a cambiar la forma en la que se piensa (cognitivo) y en la que se actúa (conductual). Los resultados eran mucho mejores que con otras técnicas como

el abordaje psicoanalítico, que cada vez tenía menos prestigio científico. Fue otro paso más en la conquista de una psicología clínica basada en la evidencia.

Tras el éxito económico del Prozac, otras empresas se lanzaron a buscar otros inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y también de otro neurotransmisor implicado en procesos depresivos, la noradrenalina. El número de afecciones para las que se usaron se amplió con el fin de incluir la ansiedad, los ataques de pánico y el trastorno obsesivo-compulsivo.

El psiquiatra australiano John Cade pensó, mientras estaba prisionero de los japoneses en un campo de concentración durante la Segunda Guerra Mundial, que los estados maníacos podían estar causados por una disfunción metabólica que hacía que el cuerpo produjera un exceso de alguna sustancia que quizá se podría encontrar en la orina. De vuelta a Australia decidió inyectar a cobayas orina humana de enfermos mentales para ver si los roedores mostraban algún cambio. Vio que los cobayas morían más rápido con la orina de esos pacientes que con la de personas de control y pensó que quizá la primera tuviera más ácido úrico. Para aumentar su solubilidad en agua añadió urato de litio a la solución y encontró que la toxicidad se reducía, pero también que los cobayas estaban mucho más tranquilos, mucho menos estresados. Cade comenzó a hacer pruebas a pequeña escala en pacientes deprimidos, con resultados excelentes. Sin embargo, la toxicidad del litio hizo que algunos murieran, hasta que se desarrollaron test sencillos para medir la litemia. Más tarde, Mogens Schou, un psiquiatra danés, se interesó en estos resultados e hizo un estudio sistemático que estableció que el litio era útil para el tratamiento de los estados maníacos y como estabilizador del ánimo. El problema

fue que, como era una sal común, no se podía patentar y ninguna empresa farmacéutica estuvo interesada en invertir en un estudio clínico para determinar sus usos terapéuticos, su seguridad y su eficacia. Tuvieron que pasar veinte años hasta que el uso del litio con este fin se aprobó en Estados Unidos. No obstante, se cree que el descubrimiento de los efectos antimaníacos de esta sustancia fue la piedra angular de la psicofarmacología moderna.

La historia de la depresión en Occidente no se puede extrapolar sin más al resto del mundo. Muchos psiquiatras en la China comunista diagnosticaban pacientes entre 1950 y 1980 con *shenjing shuairuo*, que se traduce como 'debilidad de los nervios'. Esta categoría surgió poco después de que el diagnóstico de neurastenia cayera en desuso en los países desarrollados. En 1980, los psiquiatras occidentales denunciaron que el término se estaba usando para camuflar altos niveles de depresión y de insatisfacción con un régimen totalitario.

Por otro lado, la clasificación como enfermedad de los nervios evitaba en parte el estigma asociado a un diagnóstico de trastorno mental y otros psiquiatras occidentales defendieron que ese término resultaba útil en un ambiente represivo en el que la tristeza, la falta de ilusión o la fatiga podían interpretarse como una ausencia de compromiso con la revolución comunista. Mao, no obstante, importó la medicina occidental, que produjo de forma casi inmediata un gran avance en la esperanza y calidad de vida de la población china.

Con el comienzo del siglo XXI, el diagnóstico de *shenjing shuariuo* fue cayendo en desuso también en China, especialmente en las áreas urbanas y entre los psiquiatras que se habían formado en Europa y Estados Unidos. Los antropólogos atribuyen

este cambio a las reformas económicas y al progreso social que mejoraron la asistencia sanitaria y aumentaron la libertad para discutir sobre problemas sociales, psicológicos y emocionales, así como a la difusión de la psiquiatría occidental. También se piensa que otro factor de peso fue la influencia de las compañías farmacéuticas multinacionales que habían comenzado a fabricar sus medicamentos antidepresivos en China y publicitaron que la neurastenia era realmente una depresión oculta, lo que amplió notablemente su mercado potencial.

En la actualidad existen unos cuarenta fármacos contra la depresión aprobados por las agencias del medicamento y se encuentran entre los más recetados en muchos países desarrollados. Entre 2000 y 2015, las prescripciones de antidepresivos subieron en los veintinueve países analizados por la OCDE. El consumo de estos fármacos, de media, se dobló, medicándose también a muchos niños. Hay cierta preocupación social acerca de una sobreprescripción, un posible uso exagerado de fármacos antidepresivos.

Hoy se considera que la depresión surge de una combinación de múltiples factores, incluyendo aspectos biológicos, psicológicos y sociales. Los tratamientos más habituales son los medicamentos antidepresivos (terapia farmacológica) combinados con la psicoterapia (terapia psicológica). Hay investigaciones prometedoras que posiblemente ayudarán, dentro de poco, a salir de la depresión con mayor rapidez, sin efectos secundarios y de forma definitiva. De todo ello hablaremos en los capítulos siguientes.

Los primeros síntomas

Cada persona es diferente y una depresión puede afectar de manera distinta a cada uno, con particularidades únicas en los casos individuales. Sin embargo, hay una serie de síntomas frecuentes, de características comunes a muchas personas que sufren una depresión. Es importante recordar que todos pasamos por momentos bajos, que las desilusiones, la tristeza, la apatía son también parte normal de algunos momentos de nuestra vida. Ahora bien, debemos sospechar del posible inicio de una depresión cuando se vean a la vez varios de los síntomas que vamos a describir, cuando persisten durante varias semanas, cuando afectan gravemente e impiden o dificultan llevar una vida normal. Las principales señales de alarma de que se puede estar entrando en una depresión son las siguientes:

- *Sentir abatimiento o aflicción.* Experimentar continuamente tristeza, ansiedad, ánimo muy bajo o sensación de vacío. Son estados que nos asaltan a todos un día u otro, pero si es algo continuo, persistente, es una señal preocupante. Hay quien experimenta una mezcla de los estados que he descrito, otros se identificarían con solamente uno de ellos.
- *Pérdida de interés por cosas que antes nos gustaban.* La depresión genera un sentimiento de que la vida no tiene sentido ni valor, que no hay nada interesante en ella. Actitudes de crítica a todo, de aburrimiento generalizado, de una consideración cínica de la vida propia y las vidas ajenas son un marco típico de la depresión. La pérdida de interés puede afectar también a las aficiones más queridas, a las cosas que más nos gustaban e incluso a la vida sexual, lo que puede

generar tensión en las relaciones de pareja y reforzar la depresión.

- *Letargia, fatiga o sensación de no tener energía.* Las personas en el inicio de una depresión pueden sentir que no tienen fuerzas para nada, les puede costar salir de la cama, se sienten agotadas por las tareas domésticas más sencillas, no pueden afrontar ninguna de las labores que llevaban a cabo cada día, en el trabajo, en el hogar, en la vida normal. No es que no quieran hacerlo, es que se sienten incapaces de ello.
- *Cambios en el patrón del sueño.* Muy a menudo, las personas que están entrando en una depresión sufren alteraciones en el número de horas que duermen. Pueden sufrir de insomnio, dormir mucho menos, con un sueño irregular en el que se despiertan muy temprano y son incapaces de volverse a dormir. Otras veces, lo que sucede es que duermen un número de horas excesivo, lo que se denomina «hipersomnio», les cuesta salir de la cama y pueden volver a quedarse dormidos a lo largo del día. Dormir un número adecuado de horas es esencial para una vida sana y tener un patrón de sueño alterado es otra posible señal de depresión.
- *Cambios en el apetito.* No tener ganas de comer y perder peso rápidamente o darse atracones o comer mucho más que habitualmente. Nuevamente, es como si nuestro organismo estuviera descontrolado, nuestros pensamientos nos llevan a desajustarnos, a alterar patrones básicos de salud como son una comida variada y en la cantidad adecuada.
- *Dolores persistentes sin un motivo claro.* Molestias de cabeza o de estómago, problemas digestivos que no mejoran con el tratamiento lógico.

- *Propensión a llorar.* Llorar es algo normal y bueno, se dice que las hormonas relacionadas con el estrés se liberan a través de las lágrimas. Sin embargo, llorar mucho más de lo habitual sin un motivo claro es otro signo de una posible depresión.
- *Estar «pasado de vueltas», acelerado: resulta difícil concentrarse en cualquier tarea o sentarse tranquilamente.* Hay personas que son muy activas, de forma natural, pero la depresión puede generar un sentimiento incómodo de incapacidad para descansar o para centrarse en una labor determinada. Esto genera una tensión y un uso disperso de nuestras fuerzas sin conseguir terminar nada, lo que hace que disminuya la resistencia a la depresión, que progresivamente nos vayamos sintiendo peor.
- *Dificultad para tomar decisiones.* Se ha dicho que la depresión es un trastorno del funcionamiento mental, con «pensamientos negativos automáticos» que inundan la mente. Una pobre concentración y/o la dificultad para tomar decisiones son también síntomas de depresión. Por eso mismo, es importante no tomar decisiones importantes en este momento, pues lo podemos hacer de forma forzada, poco pensada, como un escape para salir de una situación de impotencia y fracaso, pero causándonos un daño persistente a nosotros mismos y a las personas que queremos y nos quieren.
- *Pesimismo y pérdida de la esperanza.* Hay quien dice, en broma, que un pesimista es un optimista bien informado, pero la depresión va unida a una actitud negativa, que elimina toda esperanza de mejora y deja su característica sensación de vacío. Las personas deprimidas no piensan

que van a mejorar, sino que creen que no hay salida, más allá de la muerte.

- *Pobre autoestima.* Las personas deprimidas sienten que no valen nada y que la gente que les rodea, su familia sobre todo, estaría mejor sin ellas. Sienten que son una carga, y que no solo no son felices, sino que impiden a los de alrededor serlo. No son capaces de ver sus propias cualidades y virtudes, su valor, la enorme importancia que tienen para muchas personas.
- *Sentimiento de culpa.* La depresión hace que el juicio sobre uno mismo y sobre las situaciones que ha vivido o está viviendo resulte tremendamente distorsionado. Uno puede sentirse culpable por no haber alcanzado las expectativas excesivas de sus padres o por el fracaso de una relación donde la responsabilidad de que las cosas fallaran suele ser siempre compartida.
- *Pensamientos de muerte y suicidio.* Todos pensamos en la muerte en alguna ocasión. Sin embargo, la depresión puede llevar a pensamientos continuos o reiterados sobre la muerte, que se puede ver como un fin al sufrimiento que se experimenta, el acabar con todo, el abandonar esa sensación de tristeza, oscuridad, sufrimiento y vacío. La persona deprimida es también consciente de la preocupación y el dolor en aquellos que la rodean y piensa, erróneamente, que el suicidio puede solucionarlo. No es así. Todas las personas que queremos a alguien con depresión deseamos que se ponga bien y sobre todo que siga a nuestro lado. La depresión también reduce la capacidad para enfrentarse a los problemas y genera una visión «con anteojeras» donde no vemos todas las cosas buenas que hay dentro de nosotros y a nuestro alrededor.

Otros posibles síntomas son la reorganización de aspectos significativos de nuestra vida sin que exista un motivo claro para hacerlo y una variación en el estado de ánimo dependiente del momento del día, lo que se conoce como «variación diurna».

Si percibes varias de estas señales de depresión en ti o en alguien a quien aprecias, debes tomarlo muy en serio y buscar ayuda. Solamente un médico, un psicólogo clínico u otro profesional sanitario puede diagnosticar una depresión y es importante ponerse en manos de un profesional de forma inmediata. Cuanto antes se empiece a actuar sobre la depresión, más efectivo será el tratamiento y menor la posibilidad de una recaída, de un nuevo episodio futuro de depresión.

El diagnóstico

Un diagnóstico es un proceso deductivo a través del que un especialista, basándose en sus conocimientos y en su experiencia clínica, valora una serie de observaciones y datos, y los compara con las características que describen los sistemas actuales de clasificación y diagnóstico aceptados universalmente. Los más usados son el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5), publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría, y la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE-11), publicada por la Organización Mundial de la Salud.

Otras enfermedades se diagnostican, con relativa facilidad, utilizando una analítica sobre muestras de sangre u otras pruebas de laboratorio. Sin embargo, en el caso de la depresión los análisis bioquímicos no son de ayuda y la herramienta de diagnóstico más

poderosa de la que dispone el profesional es hablar con el paciente. La recomendación general es que los médicos deben explorar de forma rutinaria si la persona que asiste a la consulta puede tener una depresión. Esta exploración puede responder a un malestar o una preocupación, un chequeo relacionado con algunos síntomas o una consulta normal durante un embarazo o una revisión postparto.

Síntomas y signos

El especialista diagnostica la depresión basándose en los síntomas y signos que muestra la persona. Los síntomas son los cambios de los que informa el propio paciente y los signos son observaciones independientes hechas por otros. Un ejemplo de un síntoma puede ser el insomnio y un ejemplo de signo puede ser un llanto frecuente. Aunque los signos pueden ser considerados más objetivos y, por lo tanto, más certeros, los síntomas generalmente revelan cosas que un observador no puede percibir. Algunas personas son capaces de describir su estado interno con exactitud y detalle, lo que puede proporcionar una información fundamental a la hora de hacer el diagnóstico y, luego, ser muy útil para llevar a cabo un seguimiento y ver si están mejorando. En ocasiones, síntomas y signos pueden proporcionar la misma información: por ejemplo, una persona puede señalar que se siente muy baja de ánimo (un síntoma) y el médico puede notar una expresión facial de abatimiento (un signo). Ambos tipos de observación reflejan lo mismo: el estado de ánimo negativo asociado a la depresión.

El médico usará normalmente una serie de preguntas estándar, hará un examen físico y explorará otras señales que puedan ser relevantes, como el estado de ánimo, los comportamientos o

los cambios de hábitos. El contenido del proceso de evaluación puede variar según la edad, el historial y las evaluaciones previas que haya recibido la persona afectada pero, por lo general, incluye un esquema común: recogida de información sobre el historial personal (datos prenatales y neonatales, evolución del desarrollo infantil, datos familiares y psicosociales, enfermedades e intervenciones previas si las ha habido), una evaluación física (incluyendo un estudio psiquiátrico si procede y un estudio de la historia médica y las condiciones de salud presentes) y una evaluación psicológica.

La analítica está destinada a descartar que exista alguna causa orgánica subyacente tratable (por ejemplo, una baja actividad de la glándula tiroides o una infección). El médico hará preguntas acerca del estado de ánimo y otros síntomas asociados (sueño, apetito, concentración, energía), sobre posibles factores estresantes en la vida y los sistemas de apoyo locales, si alguna vez se le han cruzado por la mente pensamientos de terminar con su vida, sobre el consumo de alcohol y otras drogas y los medicamentos que la persona está tomando en la actualidad. El especialista también puede tomar en consideración la opinión de los familiares u otras personas cercanas. Es lo que se denomina «información colateral».

Varios grupos de investigación están tratando de encontrar algunos factores presentes en la sangre que estén asociados con ciertos tipos de depresión o poderlos identificar usando escáneres cerebrales. Hay estudios preliminares que indican que, con estas técnicas de neuroimagen, ya es posible identificar a las personas que responderán más y mejor a la psicoterapia y distinguirlas de aquellas para las cuales lo más efectivo será un tratamiento farmacológico.

El diagnóstico tiene una importancia clave porque va a permitir establecer una estrategia de tratamiento y un plan de atención global que atienda a todas las necesidades de la persona afectada. El paciente puede ayudar a que el diagnóstico sea acertado y a que le prescriban el tratamiento más efectivo. El diagnóstico es un primer paso crucial en el proceso de curación.

Tipos de depresión

La depresión de una persona puede ser muy diferente de la de otra. Pueden diferir en su intensidad, en su duración y en la gravedad de los distintos síntomas. Hay también diferentes tipos de depresión. Podemos tener síntomas depresivos como respuesta a un suceso estresante, por ejemplo, la pérdida de un trabajo o una ruptura sentimental. A veces se llama a este tipo trastorno «de ajuste» o «depresión reactiva», y es el más común de los trastornos del ánimo. A menudo, sus síntomas son menores o más suaves que en otros trastornos depresivos, pero puede haber un estado de ánimo muy bajo o incluso comportamientos suicidas, por lo que no debe dejar de atenderse. Por otro lado, no se trata de una dolencia inevitable, muchas personas experimentan sentimientos de pérdida y duelo sin caer en un trastorno depresivo.

La depresión que consideramos normalmente es lo que se llama «trastorno depresivo mayor» (también conocido como «depresión unipolar, trastorno unipolar depresivo, depresión clínica, o trastorno afectivo mayor»), donde está más claro el componente biológico y se caracteriza por episodios importantes de depresión, con síntomas más graves que en el trastorno

de ajuste. Los episodios del trastorno depresivo mayor duran un mínimo de dos semanas, pero pueden alargarse durante meses o años y, sin tratamiento, suelen ser más largos e intensos. Tras varias recaídas, pueden convertirse en permanentes (depresión crónica). Para comprobar si la depresión se ha cronificado, el médico reduce la medicación y aumenta la frecuencia de las citas para hacer un seguimiento y ver si se producen síntomas de recurrencia. Si vuelven a aparecer, la medicación se eleva hasta los niveles previos y unos meses más tarde se repite este procedimiento.

Hay otros tipos de depresión que también presentan episodios depresivos graves, entre los que se incluyen el trastorno bipolar y la depresión perinatal. El trastorno bipolar se caracteriza por una alternancia entre episodios depresivos, episodios maníacos y episodios mixtos. El tipo más grave es el trastorno bipolar de tipo I, que normalmente requiere hospitalización en la fase de manía. Las formas más moderadas son los trastornos bipolares tipo II, que no requieren hospitalización, y la ciclotimia, que implica cambios del ánimo frecuentes y cíclicos, pero mucho más suaves. El trastorno depresivo mayor y otras depresiones con episodios depresivos mayores son los tipos de depresión que mejor responden a la medicación.

Además, existen enfermedades y trastornos relacionados con la salud que están muy vinculados a la depresión o la tienen como característica distintiva. Entre ellas se incluye la distimia, que presenta síntomas y signos parecidos a los de la depresión y es de larga duración, pero en la que estos cambios no son tan graves como en la depresión mayor y los síntomas son menores y más ligeros. Esa sensación de tristeza debe durar, al menos, dos años para ser considerada distimia y anteriormente se denominaba «depresión crónica». La distimia no tiene un origen biológico tan claro como el

trastorno depresivo mayor y no responde bien a la medicación antidepresiva.

También están los trastornos estacionales del ánimo, que afectan a algunas personas en otoño e invierno y que son iniciados por la disminución de las horas de luz y la bajada de las temperaturas; la depresión perinatal o postparto, que afecta a algunas mujeres después de dar a luz, y el trastorno generalizado de ansiedad. Las personas con trastorno esquizoafectivo presentan señales de depresión u otro trastorno del ánimo junto con síntomas de esquizofrenia, una enfermedad que afecta al pensamiento, al equilibrio con uno mismo y a la percepción de la realidad.

Depresión perinatal o postparto

Muchas madres experimentan en los seis primeros meses después de dar a luz lo que los anglosajones llaman el «baby blues» ('tristeza del bebé' o 'tristeza postparto'). Incluso cuando el bebé está durmiendo bien y se encuentra sano pueden sentir tristeza, irritabilidad, ansiedad y tener dificultades para dormir o para comer. La tristeza postparto afecta a un 50-80% de las mujeres después de dar a luz, pero se pasa normalmente después de 7-10 días sin que sea necesario administrar ningún tratamiento. Otra cosa muy distinta es la llamada «depresión postparto» o «depresión perinatal», que afecta a un 10-15% de las madres recientes y puede durar de un mes a un año y tener unos síntomas más graves. Las nuevas madres pueden tener dificultades para dormir y pérdidas o ganancias de peso que no son claramente explicables. Algunas se sienten agobiadas por pensamientos de hacerse daño a sí mismas o al bebé. Este trastorno

del estado de ánimo puede, en cierta manera, influir sobre el niño y afectar a su futuro desarrollo cognitivo, emocional y social.

La depresión perinatal puede darse durante el embarazo o en cualquier momento durante el primer año tras el parto, por lo tanto, es mejor ese nombre que el de «depresión postparto», mucho más conocido.

Las causas de la depresión perinatal no están claras, pero se cree que influyen los cambios hormonales, en los que hay un rápido descenso de la concentración de hormonas en el cuerpo, en particular de estrógenos y progesterona. Esto genera cambios químicos en el cerebro que pueden inducir alteraciones en el estado anímico. Además, ser madre es un cambio importante en la vida cotidiana que puede aumentar el estrés, exige asumir nuevas responsabilidades o la dificultad para conciliar la dedicación al bebé, las tareas domésticas y el trabajo. Muchas madres, por otra parte, no pueden gozar del descanso que necesitan para recuperarse completamente tras haber dado a luz. La privación constante de sueño puede llevar a una situación de malestar físico y agotamiento.

La depresión perinatal puede afectar a cualquier mujer independientemente de su edad, grupo social o étnico y de su situación económica. Entre los factores de riesgo de una depresión perinatal está tener una historia personal o familiar de depresión y haber tenido experiencias estresantes, como un divorcio reciente, haber perdido o dejado el trabajo, la exclusión social o un problema en la relación de pareja; complicaciones en el parto, incluyendo nacimientos prematuros o tener un bebé con necesidades médicas especiales o mal comportamiento; consumo de alcohol y otras drogas; falta de apoyo por parte de la pareja, la familia o los amigos; ser víctima de violencia doméstica o abusos;

ser madre soltera, tener poco sentido maternal o haber tenido un embarazo adolescente o no deseado o no planificado; la baja autoestima, la ansiedad prenatal, el aislamiento social experimentado por los migrantes y el tamaño de la familia, pero también hay que señalar que incluso sin ninguno de estos factores de riesgo es posible sufrir una depresión perinatal. Finalmente, una situación socioeconómica difícil aumenta estos riesgos: se calcula que un tercio de las mujeres con bajos ingresos desarrolla depresión durante o después del embarazo. Por estas u otras causas, el número de mujeres afectadas parece ir en aumento en los últimos años, hasta entre el 13 y el 20% en algunos países desarrollados.

Sería conveniente que cualquier mujer en una de estas situaciones pudiera buscar apoyo psicológico para prevenirla y afrontarla. Las mujeres que han recibido algún tipo de apoyo tienen una probabilidad un 39% menor de desarrollar este tipo de depresión. Lo más utilizado son las terapias cognitivo-conductuales, que ayudan a la mujer a explorar sus sentimientos y expectativas para contribuir a crear un ambiente saludable y sólido, donde el niño pueda desarrollarse con normalidad. También se usan terapias interpersonales donde suelen realizarse ejercicios de rol y se practican estrategias de afrontamiento para ayudar a manejar el estrés y a solventar los conflictos en las relaciones.

Depresión perinatal en los padres

Aunque pueda parecer una broma, un número variable de hombres, entre un 1,2 y un 25,5% según diversos estudios, sufre una depresión durante el embarazo de su pareja o tras ser padre. La gran variabilidad de estos números se debe a los criterios metodológicos (períodos que se miden, selección de los padres

estudiados, escalas para establecer el nivel de depresión, etcétera). La cifra más habitual es un 10%, uno de cada diez, y afecta más a hombres cuya pareja también está deprimida.

Evidentemente, los padres no experimentan los cambios hormonales del embarazo, el parto y la lactancia, pero sí están sujetos a algunos de los factores estresantes como pueden ser los problemas maritales, familiares y socioeconómicos. En la actualidad se espera que los hombres se impliquen mucho más en el cuidado del bebé y de su pareja que sus progenitores, pero al mismo tiempo la formación disponible y el apoyo existente es limitado, con lo que los nuevos padres a menudo sienten que deberían estar haciendo más y, sin embargo, no saben muy bien cómo hacerlo.

El riesgo de depresión perinatal masculina aumenta con factores como la mala comunicación en la pareja, las dificultades en la estructura familiar (separación, divorcio, hijos de relaciones previas), la presencia de síntomas depresivos en la mujer, y una historia previa de depresión u otros trastornos mentales en el padre. Como siempre en este trastorno, el impacto afecta a toda la familia. Un padre deprimido interacciona menos con el bebé y puede influir sobre algunos rasgos psicológicos del niño o afectar a su desarrollo, puesto que se ha comprobado que la calidad y cantidad de la dedicación del padre al recién nacido influye en su desarrollo posterior. La depresión del padre está asociada con problemas de comportamiento dentro y fuera de la familia en niños de tres años y medio, una reducción de las actividades conjuntas entre el padre y el hijo (juegos, canciones, cuentos), un aumento del estrés asociado a la paternidad, dificultades en el vínculo padre-hijo y una relación más problemática con la madre.

Normalmente, hombres y mujeres expresan las emociones de manera diferente. En vez de expresiones de tristeza o pérdida, es más común encontrar en los padres recientes:

- Ira e irritabilidad.
- Echar la culpa a otros.
- Problemas con la bebida.
- Alejamiento o aislamiento social.
- Insomnio.
- Pérdida de la alegría en las actividades de ocio.
- Exceso de trabajo.
- Comportamiento defensivo o propenso a la confrontación.

A la hora de favorecer la implicación de los padres y evitar que caigan también en una depresión, les puede ayudar encargarse de algunas tareas del bebé. Tienen que aprender a dar el biberón, a bañar al niño, a calmarle, a hablarle y a acariciarle. Igualmente, es positivo establecer un rato semanal para hablar entre los dos miembros de la pareja, ver cómo está el otro y cómo se pueden apoyar. A menudo, los hombres tenemos más dificultades para expresar las emociones o para pedir ayuda, pero está bien que la pareja se anime mutuamente en los avances que están haciendo y en las responsabilidades que van asumiendo.

Diferencias en hombres y en mujeres

Las depresiones de hombres y mujeres tienen muchas características en común, pero se dan también algunas diferencias, y comprenderlas es clave para entender esta enfermedad. Lo primero es que las mujeres tienen el doble de riesgo (1 de cada 4)

que los hombres (1 de cada 8) de padecer una depresión. En el caso del trastorno afectivo estacional, la diferencia puede ser aún mayor. En parte, ese mayor riesgo se debe a aspectos biológicos, tales como los cambios hormonales y por alteraciones en genes, algunos de ellos ligados al sexo, que intervienen en el desarrollo prenatal del cerebro. La segunda gran diferencia es que las mujeres tienden a mostrar un comportamiento más ajustado a sus emociones y saben describirlas mejor cuando están deprimidas. Además, son más proclives a buscar ayuda. Los hombres, por su parte, reconocen peor su depresión, niegan o esconden su infelicidad, lo que hace que la enfermedad pueda pasar desapercibida tanto para los familiares como para los profesionales sanitarios hasta que alcanza un nivel serio de gravedad. Por eso, los hombres que sufren depresión grave son más propensos a intentar un suicidio. La ocultación implica, además, una mayor probabilidad de que la enfermedad permanezca sin identificar en los hombres.

En tercer lugar, las mujeres son más proclives a la rumiación cuando se sienten deprimidas. Este proceso consiste en dar vueltas a sus sentimientos negativos, hasta el punto de hablarse a sí mismas de forma peyorativa, llorar sin un motivo y culparse sin razón de todo lo que esté pasando. La rumiación no ayuda a las personas deprimidas y, de hecho, suele empeorar la situación. Los hombres tienen más facilidad que las mujeres para distraerse cuando se encuentran abatidos, lo que les ayuda a sobrellevar mejor la depresión, al menos durante un tiempo.

Otra diferencia es que los hombres con depresión tienen una mayor probabilidad de abusar del alcohol y otras drogas. En las etapas previas a la depresión, los hombres pueden beber alcohol en grandes cantidades o consumir drogas ilegales para intentar

sentirse mejor antes del inicio de la depresión, algo que es especialmente frecuente entre muchachos adolescentes. En las mujeres, por su parte, el abuso de drogas es más común después de que la depresión haya comenzado o tras el aumento de la ansiedad.

Los hombres deprimidos tratan de ocultar su tristeza dedicando tiempo a ver la televisión, al fútbol y otros deportes, a trabajar en exceso o a actividades de riesgo como las apuestas y el juego, el tabaquismo, el sexo sin protección o la conducción temeraria. También es más frecuente en los hombres y los muchachos adolescentes que la depresión se manifieste en forma de ataques de ira e irritabilidad.

Las mujeres tienen una probabilidad mayor de deprimirse como respuesta a un suceso estresante. Algunas evidencias sugieren que, cuando las mujeres experimentan una situación dramática, como la muerte de un familiar, suelen acusar más sentimientos de estrés que los hombres. Es posible que se deba a las interacciones entre las hormonas del estrés, las hormonas femeninas y los neurotransmisores que regulan el estado de ánimo.

Las mujeres deprimidas tienen más probabilidad de sufrir un trastorno de la conducta alimentaria —anorexia o bulimia normalmente— que los hombres con depresión. También en mujeres, la depresión puede ir acompañada de trastornos de ansiedad tales como ataques de pánico o un trastorno obsesivo-compulsivo. Finalmente, hombres y mujeres pueden responder de manera diferente a la medicación antidepresiva.

Diferencias con la edad

La depresión puede sufrirse a cualquier edad, desde la infancia hasta la vejez, pero el grupo más numeroso son los adultos jóvenes, con una edad media de inicio en los 32,5 años.

Entre los niños de 6 a 12 años, el porcentaje de depresiones serias es del 2 al 3% de la población de esa edad. No hay una causa única y entre los factores que influyen están un historial familiar de depresión, factores estresantes como perder a un familiar, el divorcio de los padres, el acoso escolar, haber experimentado abusos, sufrir enfermedades crónicas o el abandono del hogar. Es común que, al mismo tiempo, se tengan otros problemas de salud mental como ansiedad o comportamientos disruptivos. Los niños deprimidos no funcionan bien en el aula, pueden irse aislando socialmente y experimentan dificultades en las relaciones con la familia y con los compañeros. Entre los síntomas que debemos tener en cuenta, además de los generales de la depresión, figuran una sensación de tristeza continua o llanto frecuente, alejarse de los amigos, poco entusiasmo o motivación, menor energía, mayor hostilidad e indecisión, quejas sobre problemas físicos como dolores de cabeza o dolores de estómago, hipersensibilidad al rechazo o a los fallos, imágenes oscuras en dibujos, juego violento o con temas tristes, comportamiento autodestructivo y poca capacidad de concentración. La recuperación de los niños deprimidos es muy buena y entre el 75 y el 80% de los niños deprimidos se tratan con éxito. Sin embargo, si no hay tratamiento, la mayoría sufre un segundo episodio de depresión en los siguientes dos años.

El porcentaje de depresión aumenta en la adolescencia: entre el 6 y el 8% de los muchachos y muchachas de entre 12 y 17 años sufren de depresión y han tenido al menos un episodio depresivo en un año determinado. Es una época también proclive a otros trastornos mentales y se calcula que en esas edades (el estudio en este caso se centraba entre los 13 y los 18 años) el 21,4% de los jóvenes ha tenido algún trastorno mental grave y un 17%

de los estudiantes de secundaria ha considerado seriamente la posibilidad de suicidio en el último año. Además, es también alto el riesgo de consumo de drogas durante la adolescencia, una característica que incrementa la inestabilidad mental.

La época universitaria es también complicada. El 8,4% de los estudiantes universitarios a tiempo completo, con edades entre 18 y 22 años, y el 8,2% de los que estudian a tiempo parcial o no asisten a las clases han experimentado un episodio de depresión mayor en el último año. Dentro de su grupo de edad, los estudiantes universitarios son los que tienen el mayor porcentaje (7,4%) de pensamientos serios sobre el suicidio en el último año.

En la población adulta, un 7,1% ha sufrido al menos un episodio depresivo. Como ya hemos visto, la prevalencia es mayor entre las mujeres adultas (8,7%) que en los hombres adultos (5,3%).

Aunque hay una imagen que relaciona la vejez con la depresión, parece que no es cierta. Sí es verdad que va a depender mucho de las circunstancias vitales y en particular de la salud. El porcentaje de personas deprimidas entre los mayores que viven en su domicilio va de menos del 1% a un 5% según los estudios, pero sube al 11,5% en los que están en residencias asistidas y al 13,5% en los que continúan viviendo en su domicilio, pero requieren cuidados constantes.

El deprimido «feliz»

Cuando vemos a alguien sonriendo, tenemos una respuesta refleja: pensar que todo va bien. Es algo que les pasa incluso a los propios profesionales de la salud mental. A menudo hace falta un esfuerzo consciente para recordarnos a nosotros mismos una cosa que los psiquiatras saben teóricamente, pero que quizá es importante recordar que se da también en la práctica: que un comportamiento

chispeante puede enmascarar la gravedad de un trastorno del ánimo y una evaluación superficial puede llevar a un error.

El concepto del deprimido «feliz» es familiar en la realidad y en la ficción, de Robin Williams a Canio, el protagonista de la obra Pagliacci de Leoncavallo. Parece extraño pero es evidente que algunas personas pueden tener una profunda depresión, con todos los síntomas debilitantes que implica, y al mismo tiempo ser capaces de esconderlo, incluso a su propia familia. ¿Es su depresión igual de real aunque sean capaces de ir a trabajar, de sonreír, incluso de hacer una broma? Los investigadores piensan que sí. Puede llegar un momento en que incluso el depresivo feliz se resquebraje, incapaz de mantener esa falsa apariencia por más tiempo. Pero, ¿significa eso que sufre menos al sonreír? No, de hecho, la tensión de mantener las apariencias, el peso de un sentido equivocado de la responsabilidad hacia los demás, puede ser uno de los aspectos más onerosos de la enfermedad mental. La pérdida de la sonrisa puede ser un alivio.

Todo esto es relevante para los psiquiatras porque uno de los aspectos claves de su trabajo con la depresión es evaluar el riesgo de que el paciente pueda tener actitudes lesivas o autolesivas. La evaluación del riesgo no es una ciencia exacta, y puede que los profesionales tengan que ser cautelosos con muchos para salvar a uno. El segundo problema es que la evaluación del riesgo se convierte en algo primordial, y en los servicios asistenciales puede ser el objetivo principal del contacto con los pacientes.

En los depresivos de aspecto feliz puede ser más complicado evaluar su riesgo: un enfoque rígido puede llevar al psiquiatra a creer que la depresión es leve y el riesgo es insignificante. Sin embargo, al mantener una conversación más amplia y menos

centrada en la situación anímica del paciente, se puede revelar el verdadero estado en el que se encuentra.

Todas estas precauciones se aplican también al a menudo largo proceso de recuperación. Puede haber un momento en la depresión en el que la persona deprimida empieza a sentirse mejor, en el que hay un pensamiento que dice: «podría volver a estar bien». Para algunos profesionales, este es uno de los momentos más arriesgados, pues una recaída, aun leve, puede tener un efecto devastador. El consejo acertado es, a menudo, abrazar toda la normalidad que puedas, hacer ejercicio, intentar ver a la gente, hacer cosas que te gusten. Así que cargado de buena intención le dice al paciente deprimido que tiene buen aspecto, esto puede chocar con las limitaciones e incapacidad que todavía siente y se puede hundir en la autodenigración. Esa persona sentirá la presión de volver prematuramente al trabajo y a la vida normal. No está clara cuál es la mejor manera de resolverlo; por desgracia, la cara no siempre refleja los sentimientos internos, y a menudo se puede sentir más pesado por la medicación. Y ganar peso —parecer «sano y fuerte»— es otra condición que puede confundirse con la alegría.

Así que cuidado con la falsa tranquilidad de la sonrisa. La apariencia, el lenguaje gestual, son unas herramientas de diagnóstico menos útiles de lo que a veces se cree. Cuando el trastorno mental se hace evidente, es probable que sea grave. ¿La lección, para los psiquiatras y para todos nosotros? Escuchar a la gente, oír lo que dicen, puede que te digan algo que su cara no puede expresar.

El organismo deprimido

La genética de la depresión

Determinar los factores de riesgo de depresión es difícil por varias razones. Por un lado, cada vez hay más evidencias de que lo que actualmente llamamos «depresión» es en realidad un grupo de enfermedades, con signos y síntomas similares, pero con distinto origen, evolución y respuesta al tratamiento. También parece que existen variaciones genéticas que pueden explicar las diferencias en la depresión que sufren hombres y mujeres. Ahora bien ¿existe el gen de la depresión?

Existen familias en las que la depresión es más común que en otras, lo cual sugiere que hay factores genéticos que contribuyen al riesgo de sufrir esta enfermedad. Sin embargo, la investigación respecto a este tema está todavía en sus etapas preliminares y sabemos poco sobre el sustrato genético de la depresión. Se estima que las personas que tienen un pariente de primer grado (padre

o hermano) con depresión presentan entre el doble y el triple de riesgo de desarrollar este trastorno que la población general. No obstante, una gran cantidad de personas que desarrollan una depresión no tienen un historial familiar de esta enfermedad y otras muchas con parientes afectados jamás la desarrollan.
Los estudios sugieren que no hay un «gen de la depresión» sino que, más bien, habría cientos de genes implicados, cada uno con un efecto muy pequeño, así como variantes génicas, algunas de las cuales aumentarían el riesgo de sufrir esta enfermedad y otras tendrían un efecto protector.

Los genes que se considera que intervienen en la depresión tienen distintas funciones en el cerebro. Algunos controlan la producción, transporte y actividad de los mensajeros nerviosos, los neurotransmisores, y las proteínas con las que actúan, los receptores nerviosos. Otros genes que parecen influir en el riesgo de depresión están implicados en el crecimiento, maduración y mantenimiento de las neuronas. Finalmente, un tercer grupo participa en la capacidad de las neuronas para adaptarse, formar nuevas conexiones y responder a las situaciones ambientales, en un proceso poderoso y necesario que se conoce como plasticidad neuronal. Es la base del aprendizaje, la memoria y la adaptabilidad.

El 50% del riesgo de tener una depresión es genético, pero sobre ese sustrato actuarían factores ambientales que estarían involucrados en el desarrollo o no de este trastorno del ánimo. Como en otros trastornos, se cree que el desarrollo de la depresión depende de la interacción entre una propensión genética y unas condiciones ambientales determinadas. Algunos factores ambientales como el estrés desencadenan la depresión en algunas personas, pero no tienen ningún impacto en otras. Otros factores ambientales implicados

son el abuso de sustancias, algunas medicaciones, los sucesos dramáticos de la vida, las dificultades en la vida social, el aislamiento, el desempleo, los problemas económicos y haber sido víctima de abusos o abandono durante la infancia. Algunas enfermedades físicas como el cáncer, los problemas de tiroides y el dolor crónico también están asociados a un mayor riesgo de experimentar una depresión.

En las últimas décadas, diferentes grupos de investigación han publicado cientos de estudios que sugieren que un número reducido de genes o una serie de variantes génicas eran lo que se llamaba «genes candidatos», es decir, genes responsables de conferir una especial susceptibilidad a la depresión. Sin embargo, en marzo de 2019 un grupo de la Universidad de Colorado publicó un estudio que recogía información de 620 000 individuos y llegaba a la conclusión de que los 18 genes candidatos más estudiados en relación con la depresión, aquellos que habían sido identificados en al menos diez publicaciones diferentes, no mostraban una mayor asociación con el trastorno depresivo que otros genes elegidos al azar. Los autores concluían que esos estudios previos eran o incorrectos en su diseño o «falsos positivos» y que la comunidad científica debería abandonar la hipótesis del gen candidato. Es decir, no existe un gen único o un puñado de genes que determinen, en función de sus variantes, el riesgo de que una persona sufra depresión. La depresión sí puede ser hereditaria, pero no siempre y está influida por muchas variantes génicas, miles, e individualmente cada una de ellas tiene un efecto minúsculo.

El error era pensar que un producto complejo, como un comportamiento, puede deberse a un gen o a unos pocos. Además, muchos de esos estudios se hacen con muestras escasas de pacientes. Los autores de estos estudios recalcan que sus resultados no

indican que la investigación sobre la base genética de la depresión deba cesar, sino que, por el contrario, debe admitirse que la arquitectura genética de la depresión es más compleja de lo que se pensaba anteriormente y necesita una investigación más rigurosa y con grupos de población más numerosos.

Diferencias en el sistema nervioso

El sistema nervioso central de personas con depresión muestra algunas diferencias con el de las personas no deprimidas. Lógicamente no sabemos si esas diferencias son el origen de la propensión a la depresión o, por el contrario, la depresión o factores asociados (medicación, cambios en el estilo de vida, etcétera) generan esas diferencias estructurales y funcionales en diversas áreas del encéfalo.

Corteza cerebral

La corteza cerebral es la capa más externa del cerebro, esa superficie plegada que nos llama tanto la atención cuando vemos un cerebro humano. Es el principal lugar de integración del sistema nervioso central y tiene un papel crucial en la memoria, la planificación, la atención, el control de impulsos, la percepción, el pensamiento, el lenguaje, la consciencia y el control de las emociones.

Las técnicas de neuroimagen nos permiten medir, sin hacer daño, el volumen completo del cerebro y también parcelar sus principales zonas tanto corticales como subcorticales. El grosor o espesor cortical es la distancia entre la meninge más interna, la superficie pial, y el límite con la sustancia blanca. De esta forma,

midiendo imágenes es posible tener una buena estimación de la integridad y organización de la corteza tanto en pacientes deprimidos como en personas sanas.

El espesor cortical está determinado por numerosos factores, como el número de cuerpos celulares, tanto de las neuronas como de la glía, el tamaño de las células, el grado de arborización de los árboles dendríticos y las prolongaciones gliales, la disposición de las neuronas y el nivel de mielinización dentro de la corteza. El espesor cortical medio es de 2,5-3 milímetros pero puede variar de 1,5 a 4,5 milímetros dependiendo de la región analizada. En esa lámina plegada existen entre 14 000 y 16 000 millones de neuronas, dispuestas en seis capas y organizadas en columnas y minicolumnas. Las diferentes zonas corticales tienen funciones específicas, y distintas condiciones neurológicas afectan al volumen y al espesor cortical.

Contar con biomarcadores fiables sería un avance útil para hacer un diagnóstico de la depresión, poder distinguir distintos subtipos de trastornos depresivos y hacer un seguimiento de la eficacia de los tratamientos. El espesor de la corteza cerebral puede ser uno de estos biomarcadores. En teoría, comparar la corteza cerebral de una persona deprimida y un control sano debería ser algo sencillo. Tenemos mapas adecuados de la corteza que nos permiten identificar las distintas regiones cerebrales. Con la inteligencia artificial hemos establecido límites mucho más precisos para identificar nuevas áreas corticales y cada vez sabemos más sobre la función o funciones de cada una de ellas. Sin embargo, muchos de los estudios realizados son poco fiables por motivos como la heterogeneidad de los sujetos incluidos en el estudio o el pequeño tamaño de la muestra.

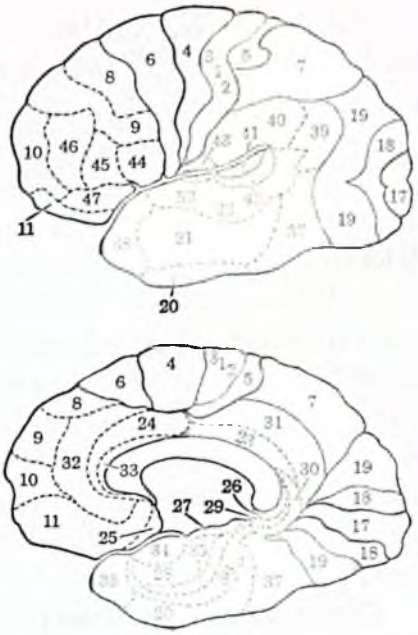


Figura 1: Las áreas de Brodmann. Esquema de las áreas de Brodmann, en el plano sagital (arriba) y medial (abajo), con la numeración establecida por el autor. Las tonalidades de gris indican los distintos lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital.

La principal conclusión de los estudios más recientes es que la depresión genera un adelgazamiento significativo de la corteza en el giro orbitofrontal bilateral (área de Brodmann 11 o BA11), en la *pars opercularis* izquierda (BA45) y en la fisura calcarina izquierda/giro lingual (BA 17), así como un engrosamiento significativo en el giro supramarginal izquierdo (BA 40). Estos resultados apoyan estudios previos realizados con otras técnicas de neuroimagen que habían encontrado alteraciones en varias áreas de los lóbulos frontal y temporal en las personas deprimidas y también permiten identificar áreas en todos los grandes lóbulos cerebrales que parecen ser significativas para identificar los efectos del

tratamiento o prevenir una recaída. La conclusión es que el cerebro de las personas deprimidas, al menos en una variable como es el espesor cortical, es diferente del de las personas sanas.

Los estudios longitudinales han seguido los cambios en el grosor cortical tras los tratamientos, en especial de fármacos antidepresivos y terapia electroconvulsiva. Estos estudios encontraron que el cambio en el grosor cortical estaba asociado con el nivel de remisión de la depresión. Tras la terapia se observó un

Los traumas de la infancia y la depresión

Una de las áreas corticales implicadas en la depresión es la ínsula una región encefálica que desempeña un papel importante en la consciencia de las emociones. Nils Opel, de la Universidad de Mũnster (Alemania), y su grupo de investigación escanearon los cerebros de 110 adultos que habían sido hospitalizados por una depresión. El grupo investigador encontró que aquellos que tenían tanto un historial de abuso infantil como una ínsula de menor tamaño eran los que presentaban la mayor probabilidad de sufrir una recaída. Esta conclusión implica un mecanismo para el desarrollo de la depresión: los traumas de la infancia llevarían a alteraciones en la estructura cerebral y estas serían el sustrato para una expresión recurrente y una peor evolución de la enfermedad depresiva.

Estos resultados sugieren que las personas deprimidas que hayan sufrido abusos en la niñez deberían recibir un tratamiento especializado. Por otro lado, la plasticidad cerebral es muy alta y los cambios en el cerebro muchas veces son reversibles, así que habría que ver los efectos de las terapias y cuáles son capaces de revertir el tamaño de la ínsula a un volumen normal.

engrosamiento cortical en las regiones llamadas «corteza cingular anterior bilateral, giro temporal superior, polo temporal y giro parahipocampal». Otros estudios confirmaron esas zonas, pues los pacientes que mejor respondían a los tratamientos mostraban los mayores incrementos de grosor en la ínsula bilateral.

En resumen, el grosor cortical puede usarse como biomarcador de la depresión. Hay zonas concretas que presentan las mayores diferencias entre personas deprimidas y controles sanos y la vuelta a los niveles normales de espesor cortical evoluciona en paralelo con la eficacia de los tratamientos y la remisión de la enfermedad.

Sistema límbico

El sistema límbico es un conjunto de estructuras cerebrales conectadas entre sí que regulan las emociones y las respuestas a determinados estímulos. Interviene en la memoria involuntaria, el hambre, la atención, las conductas sexuales y la personalidad. Las principales regiones del sistema límbico implicadas en la depresión son la amígdala, el hipocampo y el tálamo dorsomedial. En estas áreas se han encontrado anomalías tanto estructurales como funcionales. El hipocampo tiene un volumen menor en las personas deprimidas, y las que mejoraban con el tratamiento poseían mayor volumen hipocampal previo al tratamiento mientras que aquellas con menor volumen hipocampal eran más proclives a las recaídas. La región central de la amígdala también tiene un menor volumen en las personas deprimidas que en los controles. No se sabe la razón exacta de esos cambios volumétricos, aunque se ha planteado que pueda tener que ver con un exceso de cortisol, una de las hormonas del estrés, o que sea el re-

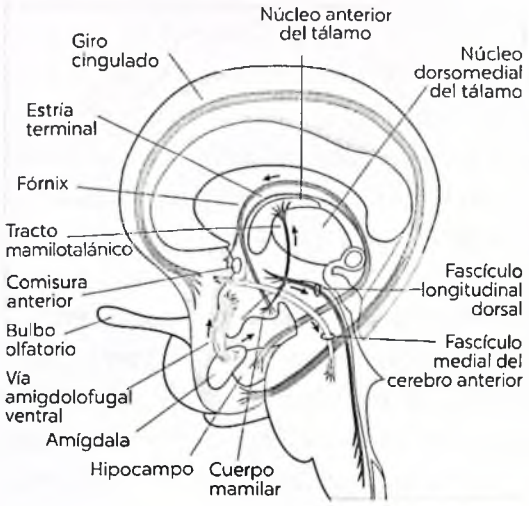


Figura 2: El sistema límbico. Comprende el lóbulo límbico y algunas estructuras profundas. Interconexiones entre las estructuras del sistema límbico.

sultado de lesiones cerebrales en la infancia. Por otro lado, se ha visto que distintos antidepresivos tienen un efecto neurotrófico, fomentan el crecimiento de las neuronas y sus prolongaciones, con lo que es posible que actúen revirtiendo la neurodegeneración en zonas críticas que intervengan en la regulación del estado de ánimo. En el caso de la amígdala, se cree que el incremento de volumen visto en algunos estudios es debido a efectos de la medicación.

El tálamo mediodorsal se considera una parte integral del circuito subcortical que controla el estado de ánimo. Tiene conexiones recíprocas con la corteza prefrontal dorsal y ventral, con el estriado y con la amígdala. Unos pocos estudios han señalado un incremento de la actividad en el tálamo en los pacientes deprimidos pero la mayoría de los estudios no han encontrado diferencias.

Ganglios basales y tronco del encéfalo

Los ganglios basales son masas de sustancia gris situadas en la base del cerebro que interconectan la corteza cerebral, el tálamo y el tronco del encéfalo. Entre los ganglios basales están el estriado y el caudado. El estriado ha sido objeto de muchos estudios de neuroimagen por su papel en la respuesta motora, en los mecanismos de recompensa y en la motivación. Un resultado antiguo fue un menor volumen del núcleo caudado en las personas deprimidas, pero esa diferencia no se ha confirmado en estudios posteriores. Otros estudios también han presentado resultados confusos: en relación con los estímulos vinculados con recompensas o estímulos positivos hay publicaciones que indican que no hay cambios en el estriado, otros que se produce un aumento de tamaño y otros que hay una disminución.

La distribución de las neuronas que fabrican un neurotransmisor determinado no es homogénea, sino que están situadas en zonas concretas, muchas de las presumiblemente implicadas en la depresión están ubicadas en una región llamada «tronco del encéfalo». Dentro del tronco del encéfalo, las neuronas serotonérgicas están situadas en el núcleo del rafe, las noradrenérgicas en el *locus coeruleus* y las dopaminérgicas en el tegmento ventral.

Cerebelo

El cerebelo es esa masa que tenemos en la nuca, por detrás del cerebro. El conocimiento del cerebelo ha ido adquiriendo una mayor profundidad e interés. Desde hace tiempo se sabía que su función estaba relacionada con el movimiento, pero ahora se ha visto que interviene también en aspectos cognitivos y emocionales y que puede estar implicado en la depresión.

Un dato a favor de esa variedad funcional son sus conexiones. Además de con los núcleos cerebelares, el cerebelo está conectado recíprocamente con áreas límbicas y corticales, que ya hemos visto que también están implicadas en la depresión. En ese sentido, la parte anterior del cerebelo se conecta con el circuito del castigo y de la recompensa, incluyendo la amígdala y el cuerpo estriado. Interviene también en la homeostasis, la regulación de procesos fisiológicos a través de sistemas hormonales que es llevada a cabo por el hipotálamo, que intervendría a su vez en la regulación de la estabilidad emocional.

Estas conexiones pueden explicar algunas de las características de los pacientes depresivos. Uno de los síntomas es que las personas afectadas padecen una falta de respuesta hacia las recompensas y una sensibilidad exagerada hacia los sucesos negativos o a las señales de castigo. A su vez, las respuestas al estrés se alteran y los biorritmos presentan una regulación anómala: son frecuentes los problemas de sueño y se produce una desregulación de la homeostasis corporal, lo que encajaría con la implicación del hipotálamo.

Los pacientes con depresión muestran una actividad anómala en el cerebelo así como una reducción de su volumen, en paralelo con otras zonas que también revelan cierta atrofia como la corteza frontal, el hipocampo y el cuerpo estriado. Coincide con los patrones anómalos de actividad en el sistema de castigo y recompensa y, en los aspectos cognitivos. Se ha observado una hiperconectividad en la red por defecto, algo que se asocia con una exagerada insistencia en pensamientos y sentimientos autorreferenciales en las personas afectadas, con la rumiación.

Otro dato que refuerza la posible implicación del cerebelo en la depresión es que la estimulación magnética transcraneal aplicada a ciertas zonas cerebelares mejora el estado anímico y atencional hacia los estímulos apetitivos.

La conclusión es que la depresión parece estar distribuida en diferentes regiones encefálicas aunque se han encontrado anomalías localizadas y también se ha visto que intervenciones específicas pueden revertir la depresión. Es necesario saber más sobre este sustrato estructural, identificar las áreas afectadas primarias y secundarias y desarrollar nuevos paradigmas capaces de explicar cómo se desarrolla una depresión en función de los cambios observados en distintas regiones del sistema nervioso central.

La química de la depresión

Muchas investigaciones han relacionado la depresión con unos bajos niveles del neurotransmisor serotonina. Como los transmisores sirven para llevar una información de una neurona a otra, la caída de la serotonina haría que la información no discurriera con normalidad y tendríamos percepciones anómalas sobre la realidad exterior y sobre nosotros mismos. La mayoría de los antidepresivos actuales van dirigidos a aumentar los niveles de este mensajero químico.

Se dice popularmente que la serotonina o 5-hidroxi-triptamina contribuye a los sentimientos de bienestar y se la considera en los medios de comunicación como la sustancia de la felicidad. Es una exageración y una simplificación: la felicidad es una sensación compleja en la que intervienen muchos elementos, muchas

neuronas y también muchos neurotransmisores. La serotonina está presente en el sistema nervioso central, pero también en el tubo digestivo, donde se produce la mayor cantidad, y en las plaquetas. Mantiene los ciclos de sueño-vigilia y también interviene en la regulación de los movimientos intestinales. Los niveles bajos de serotonina se han relacionado con la depresión, la ansiedad y con algunos otros trastornos mentales. Muchos medicamentos antidepresivos como el Prozac actúan incrementando los niveles de serotonina, algo que también se consigue con el ejercicio, la luz natural y las situaciones placenteras de la vida social, como disfrutar de la familia y de los amigos. Distintas drogas actúan sobre el sistema serotonérgico, y entre ellas están la psilocibina, la mezcalina, el LSD y el éxtasis.

Otro transmisor importante en la depresión es la dopamina. Es un mensajero fundamental en el circuito de recompensa. Participa en el procesamiento de estímulos agradables y positivos, en reforzar conductas que suponen un beneficio para el individuo o para la especie y en el procesado de las experiencias reconfortantes. La dopamina interviene en las experiencias subjetivas de placer y en la motivación de las conductas enfocadas a aumentar esa sensación de bienestar. Por lo tanto, la disminución de dopamina va a generar anhedonia, falta de placer y de interés, uno de los síntomas característicos de la depresión. La dopamina también va a intervenir en los circuitos encargados de la regulación de las emociones básicas: alegría, tristeza, ira, miedo...

La noradrenalina o norepinefrina se fabrica en el *locus coeruleus* (lugar azul), un núcleo situado en la base del encéfalo. Desde esa zona, la noradrenalina interviene en circuitos que alcanzan la amígdala, el hipocampo y el hipotálamo. Ante situaciones

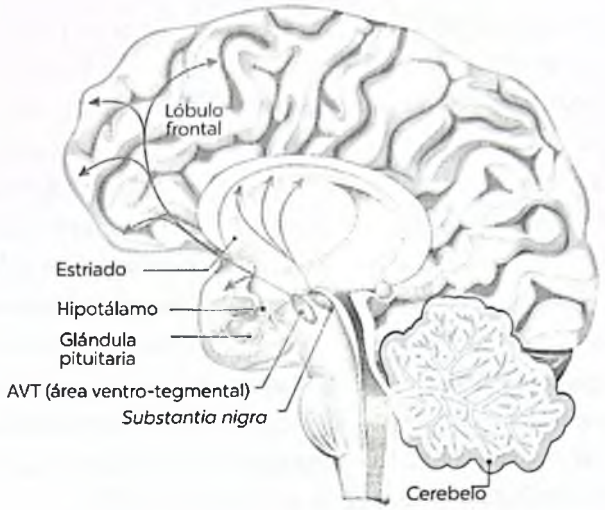


Figura 3: Las vías de la dopamina. Circuitos dopaminérgicos presentes en la regulación de las emociones y del comportamiento humano.

estresantes se libera noradrenalina, que ayuda a mantener el nivel de alerta y el recuerdo de esa experiencia. El estrés crónico puede afectar a este mecanismo normal y generar alteraciones en la memoria, la atención, el estado consciente y el registro de experiencias a medio y largo plazo.

Otro grupo de sustancias importantes en la depresión son las hormonas del estrés. Si su concentración aumenta, las personas empiezan a tener molestias en el sistema digestivo, dolores de cabeza, pesadillas y problemas de sueño. Puesto que el estrés afecta negativamente al sistema inmunitario, las infecciones se vuelven más frecuentes, con lo que empeora el estado de salud general y puede haber dificultades en la vida laboral y personal. El impacto del estrés crónico se suele relacionar con hipertensión, alteraciones en el sueño y un cansancio constante. Puede

haber también pérdida de apetito y de interés por la vida sexual, sentimientos de culpabilidad, alejamiento de aficiones y de amigos, baja autoestima, todo ello procesos comunes en la depresión.

Hay otros neurotransmisores implicados en la depresión. El glutamato es el principal transmisor excitatorio del cerebro y se sabe que está involucrado en el aprendizaje, la motivación, la memoria y la plasticidad neural. Algunos investigadores piensan que los niveles de glutamato, como los de serotonina, son demasiado bajos en el cerebro de las personas deprimidas, pero no parece que se pueda afirmar mucho más. Además de transportar mensajes entre neuronas, se cree que el glutamato es un factor relevante en la reparación y mantenimiento de los circuitos neuronales.

Glutamato, un neurotransmisor implicado en la depresión

Las ratas inyectadas con ketamina muestran un aumento de la concentración de glutamato en la corteza frontal, junto con un rápido incremento en la formación de nuevas sinapsis. Otros estudios también han mostrado que la estimulación magnética transcraneal incrementa los niveles de glutamato y eso hace que se produzcan efectos estructurales similares. Por tanto, en vez de simplemente aumentar la cantidad de transmisor para que pueda pasar mensajes de la neurona presináptica a la postsináptica a pesar del daño, el glutamato ayudaría a que el cerebro deprimido se autorreparase. Por tanto, la depresión podría explicarse en algunos casos más como una alteración de la estructura neuronal que como un desequilibrio químico.

Esto encajaría con la teoría estructural de la depresión de la que luego hablaremos.

Como hemos mencionado, es posible que no debamos hablar de «la depresión» sino de «las depresiones». Algunos investigadores piensan que en una parte de ellas el culpable sería la serotonina y en otras lo sería el glutamato. Es decir, habría distintos tipos de depresión y cada una de ellos tendría una firma química diferente.

Depresión y salud

El organismo es un todo y la depresión puede disparar o empeorar distintos tipos de enfermedades. Comentaremos brevemente algunas de las más frecuentes.

Problemas físicos

La comorbilidad entre depresión y enfermedades físicas, es decir, sufrir las dos cosas a la vez, es muy frecuente y tiene un impacto grave en el deterioro de la salud, el seguimiento del tratamiento por parte del paciente y su estado de ánimo.

La asociación entre depresión y enfermedades físicas es bidireccional; es decir, la depresión puede ser causa o consecuencia de estas condiciones. Los posibles mediadores de esta relación pueden ser desde factores biológicos (inflamación, respuesta alterada del sistema inmunitario, respuesta alterada del sistema endocrino) a estilos de vida específicos (dieta inadecuada, vida sedentaria, vida aislada). Además, hay factores comunes que pueden incrementar el riesgo de que aparezca esa comorbilidad de depresión y enfermedad física entre los que se incluyen el bajo nivel socioeconómico, los

problemas psicosociales, los traumas de la infancia, algunos perfiles psicológicos o unas características genéticas determinadas.

Cuando la depresión coincide con una enfermedad física, el deterioro de la salud es mayor que si solo hay depresión o enfermedad, e incluso más que si concurren varias enfermedades crónicas combinadas sin depresión. La presencia de esta comorbilidad hace que la búsqueda de ayuda y diagnóstico sea más difícil y afecta a la calidad de los cuidados médicos, a la adherencia al tratamiento y también impacta negativamente sobre los resultados del abordaje de la enfermedad física, lo que genera un incremento en la mortalidad relacionada con esa patología.

Entre las enfermedades físicas asociadas a la depresión se pueden incluir distintas patologías. Mencionaremos algunas para las que hay más evidencias en los apartados siguientes.

Depresión y riesgo cardiovascular

La prevalencia de depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular es desproporcionadamente alta en comparación con la población general: alcanza el 50% de los pacientes que han sido admitidos para una cirugía coronaria con *by-pass* o con un síndrome coronario agudo.

Las posibles razones para esta comorbilidad pueden ser de tres tipos: biológicas, psicosociales y de estilo de vida. Entre los mecanismos biológicos están las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Estos tres órganos, el hipotálamo (parte del cerebro), la hipófisis (una glándula situada bajo el hipotálamo) y la glándula adrenal o suprarrenal (una glándula par ubicada sobre los riñones), tienen una serie de interacciones con las que controlan las reacciones al estrés y

regulan varios procesos del organismo como la digestión, el sistema inmunitario, las emociones, la conducta sexual y el metabolismo energético. En los períodos de estrés y depresión, este eje está hiperactivo y estimula excesivamente a las neuronas del sistema nervioso simpático, lo que genera un desequilibrio entre la actividad del simpático y del parasimpático. El sistema nervioso simpático es el encargado de regular las respuestas corporales de activación mientras que el parasimpático es el responsable de volver al estado de equilibrio después de la activación del sistema simpático. El resultado es un incremento de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial, de la excitabilidad del músculo cardíaco, así como de alteraciones metabólicas.

Otros factores que también pueden influir en esa relación entre depresión y enfermedad cardiovascular son las alteraciones en la función de las plaquetas y los incrementos en los factores inflamatorios presentes en el plasma sanguíneo.

La comorbilidad entre depresión y enfermedad cardiovascular tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente y en su nivel de discapacidad. Esta enfermedad hace que la adherencia al tratamiento y la participación en los programas de rehabilitación sean más difíciles, aumenta el riesgo de nuevos sucesos cardiovasculares y limita la reincorporación del paciente a las actividades cotidianas. Por tanto, la depresión debe considerarse como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular.

Depresión y trastornos endocrinos y metabólicos

La depresión es más común en personas con trastornos endocrinos y metabólicos como, por ejemplo, la diabetes o la obesidad. De hecho, la prevalencia de depresión en diabéticos es del doble

al triple que en la población general y la relación es bidireccional, es decir, la diabetes influye sobre la evolución de la depresión y viceversa.

El síndrome metabólico es un conjunto de condiciones (hipertensión, niveles altos de glucosa en sangre y triglicéridos, bajos niveles del colesterol bueno...) que favorecen el desarrollo de la enfermedad cardíaca y la diabetes. No parece haber un claro incremento del riesgo de este síndrome en los pacientes deprimidos, pero sí hay mayor riesgo de obesidad. Parece que el peso no solo aumenta debido al estilo de vida, sino que también puede ser un efecto secundario de la medicación antidepresiva.

En el caso del hipotiroidismo, una condición en la que la glándula tiroides no produce suficientes hormonas, los síntomas y signos de la depresión pueden ser parte de la enfermedad. Una vez los niveles de hormonas tiroideas del paciente se normalizan, la depresión suele desaparecer. Otras enfermedades que también alteran los niveles hormonales, como el síndrome de Cushing, también pueden llevar directamente a una depresión. Este síndrome es una enfermedad provocada por un incremento de producción de la hormona cortisol.

Es posible también que el colesterol esté implicado en la depresión. Algunos estudios parecen demostrar que en pacientes que han intentado cometer suicidio, o lo han cometido, los niveles de colesterol estaban muy por debajo de lo normal. Si se inyectan dosis muy altas de estatinas, los fármacos que usamos para reducir los niveles de colesterol, los niveles cerebrales de colesterol también caen y los antidepresivos pierden su capacidad de incrementar la plasticidad neuronal. Sin embargo, aún no es posible establecer una relación causal entre niveles anómalos de colesterol y depresión.

Depresión y dolor crónico

La prevalencia de depresión en los pacientes con dolor crónico es alta en los servicios de atención primaria (56%) e incluso más alta en la atención especializada (50-69%). Hay varias hipótesis para esta relación: hay quien cree que la depresión puede ser un antecedente del dolor, pero pocos estudios apoyan esta teoría. Sí es mucho más claro lo contrario, que la depresión es consecuencia del dolor. Por último, una tercera hipótesis considera que hay mecanismos comunes pero que son dos procesos independientes.

Depresión e inflamación

Estudios recientes muestran que las personas deprimidas presentan un aumento de varios marcadores de inflamación tales como la proteína reactiva C, la interleucina 6 y el TNF-alfa. La inflamación es parte de la reacción del organismo ante muchas enfermedades y es una respuesta inespecífica. El problema de la inflamación es que puede dirigirse tanto contra agentes dañinos como no dañinos de forma que puede provocar lesiones en tejidos u órganos sanos. Esto explicaría la relación con algunas enfermedades que hemos mencionado, como las alteraciones cardíacas o la diabetes. También puede haber un efecto secundario de los antidepresivos, puesto que los inhibidores de la recaptación de la serotonina generan una reducción en los marcadores de inflamación y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y los antidepresivos tricíclicos están asociados a un incremento de la inflamación.

Cambios psicológicos

La depresión es mucho más que un cambio en el estado de ánimo. Comentamos, a continuación, algunos de los cambios psicológicos más importantes que se dan en las personas deprimidas.

- *Ansiedad.* Los distintos tipos de trastornos depresivos y los trastornos de ansiedad se clasifican por separado en los manuales de diagnóstico. Sin embargo, muchas personas con depresión experimentan síntomas similares a los de un trastorno de ansiedad, tales como nerviosismo, irritabilidad, problemas para dormir y para concentrarse.

  También se ha visto que muchas personas que desarrollan una depresión tienen un historial previo de trastorno de ansiedad. No hay evidencias de que una cosa sea causa de otra, pero los datos indican que muchas personas sufren ambos trastornos.

- *Problemas de atención.* La atención es la puerta a través de la cual la información captada por los sentidos entra en nuestras experiencias conscientes. A menudo, los pacientes con depresión se quejan de sus dificultades para concentrarse, que repercuten negativamente en su funcionamiento diario, y lo cierto es que estos problemas de atención no se alivian con los tratamientos antidepresivos existentes en la actualidad. La atención influye en muchos aspectos del funcionamiento cognitivo y emocional y, de hecho, las dificultades para concentrarse se han incluido dentro de los criterios característicos para el diagnóstico de la depresión.

- *Dependencia a drogas y fármacos.* El abuso del alcohol y otras drogas puede incrementar la vulnerabilidad de una persona a la depresión. Pero si alguien ya está deprimido, puede pensar que el consumo de algunas sustancias le ayudará a sentirse mejor, en un proceso que llamamos «automedicación». Las personas que se automedican pueden no ser conscientes de que lo que tienen es una enfermedad para la que hay buenos tratamientos disponibles y entrar en una espiral que les va hundiendo más y más.

  Hay un debate abierto sobre si el alcohol causa depresión o si la depresión genera el abuso de alcohol. Se acepta que las personas deprimidas tienden a beber más y que el abuso y dependencia del alcohol puede llevar a una depresión. Se consume porque el alcohol disminuye la ansiedad y también desinhibe al que bebe. El resultado es que las emociones que se mantenían reprimidas salen a la luz, lo que para algunas personas puede causar furia y en otras, tristeza y bajo estado de ánimo.

  Drogas ilegales como la heroína y la oxicodona, un analgésico opioide, tienen a la depresión como un posible efecto secundario. La cortisona, un fármaco que se usa para las enfermedades autoinmunes y otras, también puede causar depresión y manía. Medicaciones para la hipertensión, como la alfametildopa y la reserpina, también llegaron a causar una depresión grave, por lo que su uso se abandonó. Además, hay algunas evidencias de que determinados anticonceptivos orales, ciertas medicaciones para problemas cardiovasculares y algunos relajantes musculares también pueden causar depresión.

- *Depresión y circunstancias ambientales.* Se ha observado con frecuencia que algunas personas salen más fácilmente de la depresión que otras. Igor Branchi lo ha estudiado en modelos animales y ha visto que la respuesta del animal deprimido a la medicación depende de las características de su ambiente. Si el animal está en un ambiente enriquecido (en una rata o un ratón, hablamos de ambiente enriquecido para referirnos a una jaula grande, con una rueda para correr, con juguetes, con mucho espacio, con otros animales...), se recuperan mucho más rápido que un animal similar y con un tratamiento idéntico pero que vive en un ambiente empobrecido (en un roedor, suele ser un animal aislado en una jaula donde solo tiene agua, comida y un sitio para dormir).

  Las circunstancias ambientales pueden explicar también por qué la gente con buen nivel económico supera en mayor porcentaje la depresión que las personas con menos recursos económicos. El mensaje es claro: tenemos que generar alrededor de las personas deprimidas un ambiente positivo, estimulante, amable, con actividades estimulantes para hacer, aunque al principio se sientan incapaces de iniciar nada.

- *Problemas de memoria.* La depresión afecta negativamente a la memoria episódica, al recuerdo de los sucesos vividos. La explicación más aceptada es que las responsables son alteraciones neuronales generadas por el estrés. El estrés es parte de nuestros mecanismos de adaptación y defensa, y en una etapa inicial prepara al organismo para una respuesta de lucha o huida. Uno de los primeros procesos puestos en marcha es la liberación de las hormonas llama-

das glucocorticoides (como el cortisol), que se encargan de enviar azúcares a donde haga falta más energía, normalmente al cerebro, y a los grandes músculos de brazos y piernas, si estamos a punto de pelear o de salir corriendo. Sin embargo, si el estrés se vuelve crónico, si no es un suceso puntual sino un estado habitual, los glucocorticoides estimulan en exceso las neuronas que están procesando la información para esa respuesta, por ejemplo, haciéndonos recordar situaciones pasadas similares que nos pueden dar pistas de cómo actuar, y las cosas empiezan a complicarse. Las neuronas «aceleradas» entran en situación de riesgo —sería como el indicador de un coche que avisa de que el motor está demasiado revolucionado y marca en zona roja— y empiezan a desconectarse para evitar la muerte causada por una estimulación excesiva. El resultado es que la memoria, con parte de los circuitos neuronales fuera de juego, empieza a funcionar mal. Así que, en general, se acepta que la depresión es una enfermedad larga que genera estrés o que puede ser inducida por una situación de estrés, lo que a su vez altera los procesos de memoria, tanto el almacenamiento de recuerdos, como la recuperación de recuerdos guardados o la selección de esas memorias.

De lo anterior también se desprende que, como el estrés es un importante factor de riesgo en la depresión, y favorece la alta concentración de receptores para glucocorticoides en el hipocampo (una de las principales zonas cerebrales implicadas en la memoria), la depresión es inducida por una neurotoxicidad inducida por el estrés. De hecho, el hipocampo es más pequeño en los adultos que

sufren una depresión recurrente que en los demás, y las células del hipocampo, tanto las neuronas como las células gliales, aparecen atrofiadas, con menor volumen, en las personas afectadas por una depresión. Puesto que el hipocampo, como hemos visto, es una región clave en la memoria episódica, esta reducción de volumen puede ser el sustrato de los déficits de memoria presentes en las personas aquejadas de una depresión. Es decir, la conexión entre los glucocorticoides del estrés y las alteraciones en la memoria puede tener lugar en el hipocampo.

El tercer aspecto clave es que la memoria interviene intensamente en la depresión. La tristeza excesiva es uno de los síntomas básicos de una depresión mayor y los adultos con depresión tienden a centrarse en los peores recuerdos y a rumiar la información negativa, lo que hunde más a la persona en esa sensación de que nada funciona, nada tiene valor, no hace nada bien. Los sujetos sanos normalmente suelen recordar las cosas positivas antes que las negativas o neutras, y esta propensión a la positividad es uno de los recursos del cerebro para sobrellevar las dificultades de la vida; pero este predominio se invierte al caer en una depresión.

La cuarta idea es que las dificultades para registrar y conservar los recuerdos positivos pueden estar relacionadas con la anhedonia, la incapacidad para disfrutar, otro de los síntomas principales de la depresión. La dopamina es responsable de las sensaciones placenteras y está involucrada en la coordinación de los movimientos musculares, en la toma de decisiones y en la regulación del aprendizaje y la memoria. Sin que ello signifique en absoluto que la

dopamina es el factor único en la depresión o en la recompensa, pues sabemos que sin este neurotransmisor no sentiríamos curiosidad ni motivación, dos aspectos afectados en las personas deprimidas.

En quinto lugar, experimentos en roedores, en rodajas de hipocampo cultivadas *in vitro* y en humanos coinciden en que la anticipación de una recompensa y la exposición a una situación novedosa aumentan la codificación de esa situación en la memoria y su retención en el tiempo. Estos mecanismos sirven como un sistema de selección, de dedicar espacio neuronal para aquellas cosas valiosas o útiles: el cerebro solo almacena una parte de las experiencias con las que se encuentra cada día y da un acceso privilegiado a los sucesos que se producen al mismo tiempo que una liberación de dopamina. De este modo, los episodios que culminan con la recepción de ese premio químico se retienen bien en la memoria, presumiblemente para que el organismo se comporte de una forma adaptativa si unas circunstancias similares vuelven a aparecer en el futuro.

En sexto lugar, la dopamina parece participar tanto en la anhedonia de la depresión como en la transición de memorias a nivel molecular, la llamada «potenciación a largo plazo», que permite el almacenamiento de recuerdos desde períodos cortos a períodos más largos. Se piensa que la dopamina puede instigar la síntesis de las proteínas que intervienen en la consolidación de las memorias en las neuronas del hipocampo.

En conclusión, la idea novedosa es que la memoria de sucesos positivos está dañada en los adultos con depresión

porque los circuitos dopaminérgicos del hipocampo y el resto del sistema límbico no generan una respuesta adecuada de recompensa, lo que compromete la interacción entre recompensa y memoria, que es clave para la retención de recuerdos positivos. El estrés es la causa más plausible para la débil respuesta de recompensa en la depresión, por lo que no solo afectaría directamente a la estructura de las células hipocampales, sino que también perturbaría los circuitos de recompensa y distorsionaría la formación de memorias positivas.

Estos resultados han determinado la inclusión de terapias para mejorar la memoria de trabajo en los tratamientos de los adultos con depresión. Esas terapias toman esa recuperación de recuerdos autobiográficos como diana de los esfuerzos, entrenando a los pacientes para recuperar con agilidad memorias positivas concretas y construyendo sobre ellas, con la máxima especificidad posible y evitando esos círculos viciosos de pensamientos oscuros. Cuando las memorias negativas saltan a la mente, la instrucción es no juzgarlas, aceptarlas y pasar página, intentando quitarles toda la carga emocional posible y regresando a las memorias positivas.

- *Depresión y trastornos del sueño.* Muchas personas deprimidas sufren o bien insomnio, es decir, les cuesta mucho dormir, o bien hipersomnio, esto es, duermen más horas de las habituales. La melatonina, una hormona sintetizada por la glándula pineal durante la fase oscura del ciclo luz/oscuridad, interviene en la regulación del estado de ánimo,

el sueño, el dolor, el sistema inmunitario, los ritmos circadianos y la función cardiovascular. Curiosamente, los pacientes deprimidos muestran niveles reducidos de melatonina. Esta hormona actúa de forma proneurogénica y exhibe efectos antidepresivos en modelos en roedores. Los niveles de melatonina fluctúan según el ciclo externo de luz/oscuridad y son al parecer inversos a los de la serotonina, el neurotransmisor más estudiado en relación con la depresión. Los picos de melatonina coinciden con los niveles más bajos de serotonina.

El antidepresivo agomelatina se utiliza en Europa desde hace años. La agomelatina es un agonista de los receptores de la melatonina y un antagonista de los receptores de la serotonina y puede ser especialmente útil en los pacientes que sufren un trastorno depresivo mayor asociado al insomnio.

- *Riesgo de suicidio.* Cada día, diez personas se quitan la vida en España, un 20% más desde el inicio de la crisis económica, y muchas de esas personas están deprimidas. Y no hablamos de ello. El reparto no es aleatorio: en algunas actividades laborales, como las de los profesionales sanitarios, los policías o los científicos, hay más personas que se quitan la vida que en otros ámbitos.

Es mucho lo que nos queda por hacer. Tenemos que trabajar en la prevención: Facebook está probando herramientas de alarma, que utilizan inteligencia artificial para identificar mensajes preocupantes en tu cuenta. Debemos entender los factores de riesgo como el consumo de drogas, los problemas legales o un

historial familiar similar. La ciencia también puede ayudar: un test en sangre permite detectar con un 92% de exactitud quiénes tendrán pensamientos suicidas el año siguiente. Pero quizá lo más importante es la voluntad de no ser indiferentes, de no aceptarlo, de no abandonar a nadie. Es mucho lo que está en juego: un millón de vidas al año en todo el mundo.

Causas de la depresión

El origen de la depresión no está claro. La teoría más aceptada en la actualidad dice que esta enfermedad está causada por un desequilibrio en las sustancias químicas del cerebro —con un neurotransmisor, la serotonina, como principal sospechoso—, pero hay otras hipótesis que repasaremos brevemente.

Existen cuatro vías a la depresión:

- Predisposición genética.
- Abandono o maltrato en la infancia.
- Alteración de estructuras nerviosas causada por un estrés crónico.
- Un suceso traumático de importancia.

Frente a esos factores de riesgo también existen factores ambientales que actúan como una espoleta: los sucesos estresantes agudos de la vida; la muerte de una persona querida; enfermedad;

divorcio; una desilusión profunda en el hogar, en el trabajo o en la escuela (en los adolescentes, por ejemplo, puede darse por la ruptura de relaciones con el novio o la novia, o a raíz de suspender una o varias asignaturas o del divorcio de los padres); un dolor prolongado o una enfermedad grave; condiciones médicas como hipotiroidismo (baja actividad de la tiroides), cáncer o hepatitis; medicamentos tales como tranquilizantes y antihipertensivos; consumo excesivo de alcohol o drogas; estrés crónico; eventos negativos en la infancia como maltrato o rechazo; aislamiento social (común en los ancianos); deficiencias nutricionales (como escasez de folato y ácidos grasos omega-3) y problemas de sueño. Estos sucesos pueden llevar al inicio de una depresión o a sufrir un nuevo episodio en personas que ya la habían pasado anteriormente.

Veamos a continuación algunas de las teorías en relación con el inicio de la depresión.

Teoría bioquímica

Según esta teoría, la depresión se origina por un desequilibrio entre neurotransmisores cerebrales, y los tratamientos deben ir encaminados a restablecer estos equilibrios químicos. En concreto, un tipo de transmisores, las llamadas «monoaminas», estarían en cantidades anormalmente bajas en el cerebro de las personas deprimidas. La más famosa es la serotonina, y la forma de abordar esos niveles anormalmente bajos es actuar sobre su reciclaje. La serotonina, como la inmensa mayoría de los neurotransmisores, se libera por la neurona presináptica en

el espacio sináptico. Las sinapsis son de acción muy corta, por lo que nada más liberarlo, el terminal presináptico empieza a recaptar el neurotransmisor para utilizarlo de nuevo. Los fármacos antidepresivos más famosos son inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), que hacen que este transmisor se mantenga más tiempo en la hendidura sináptica y, aunque su concentración sea más baja, se compensa por esa mayor permanencia en el espacio sináptico, con lo que se normalizan los efectos.

Los datos son a menudo contradictorios y parece que la teoría del desequilibrio químico genera cada vez más dudas. Los ISRS aumentan los niveles de serotonina en la sinapsis, pero no hay una evidencia consistente de que las personas deprimidas tengan menos serotonina que los demás. Hay aún menos evidencia para otra monoamina, la noradrenalina, ya que no está claro que los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina actúen corrigiendo un desequilibrio de este último neurotransmisor. Hay más aspectos dudosos: los antidepresivos clásicos como la fluoxetina, el Prozac, tardan normalmente semanas en empezar a actuar, pero a nivel sináptico sabemos que estos fármacos comienzan a incrementar la concentración de serotonina inmediatamente. Así que algo no encaja. Otro problema es que solo en torno a un tercio de los pacientes responden a estos fármacos, lo que deja a los otros dos tercios con una respuesta parcial o nula. Es la hipótesis con la que hemos trabajado el último medio siglo, pero hay ya muchos expertos que consideran que hay demasiada poca evidencia en su favor.

Teoría estructural

Esta teoría defiende que el cerebro de la persona deprimida está alterado, ya que sus neuronas presentan unos cambios morfológicos que serían el sustrato neurobiológico de la depresión. Poco a poco ha ido ganando partidarios y se ha acotado más esa diferencia estructural: la depresión estaría causada por la pérdida de dendritas en algunas neuronas. Las dendritas son las arborizaciones centrípetas de las células nerviosas; es decir, prolongaciones muy ramificadas que actúan como antenas y reciben en su superficie sinapsis, y por lo tanto información, y transmiten esa información al cuerpo de la neurona, que actuaría como elemento integrador y coordinador de la respuesta. Con la pérdida de las ramas dendríticas, desaparecerían parte de las sinapsis y los mensajes no atravesarían bien las regiones afectadas. Eso podría explicar por qué cada episodio sucesivo de depresión hace que las personas afectadas sean más vulnerables para el siguiente, porque sus arborizaciones dendríticas son cada vez más escasas.

Otra línea dentro de la teoría estructural sugiere que el problema reside en la plasticidad neuronal, la capacidad de las células nerviosas de modificar su estructura y su función para adaptarse a las circunstancias cambiantes de la vida. Maya Vetencourt y cols. (2008) vieron que los fármacos antidepresivos incrementan la plasticidad neuronal tras administrarlos durante semanas. Este grupo de investigación trabajó con ratones ambliópicos, es decir, que no veían bien con los dos ojos, una afección similar a la de los niños con síndrome del ojo vago. A estos niños se les pone un parche en el ojo sano para que el ojo «vago» se vea forzado a trabajar y recupere un funcionamiento

correcto de la vía visual. Es importante poner el parche a los niños pequeños porque en los adultos el sistema se ha vuelto más rígido y no podemos reconectarlo con la misma facilidad. En los ratones ambliópicos pasaba lo mismo. Sin embargo, el uso de la fluoxetina incrementaba la plasticidad neuronal y la función visual se recuperaba incluso en ratones ambliópicos adultos.

El mismo grupo publicó un estudio tres años más tarde, también en la revista *Science* (Karpova y cols., 2011), y encontró que el tratamiento crónico con fluoxetina también aumentaba la plasticidad neuronal en otros circuitos cerebrales, en concreto en aquellos implicados en la respuesta al miedo. Esto generaba que, en los animales tratados, el estrés se reducía en situaciones asociadas a un estímulo negativo. El estudio sugería que esto podía explicar por qué es mejor combinar el uso de antidepresivos con la psicoterapia, tal como se hace habitualmente con los pacientes deprimidos.

Evidencias más recientes apoyan esta idea. El mismo grupo finés ha comprobado que antidepresivos muy variados —tanto los clásicos como la fluoxetina como los más nuevos, como la ketamina—, tienen en común que se unen directamente al receptor TrkB, que es una proteína de la célula donde se une el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), clave para la plasticidad neuronal. La activación de TrkB haría que las células tuviesen más margen de cambio estructural y funcional, serían más sensibles a las señales del entorno y haría que unos factores ambientales positivos fuesen más eficaces para salir de la depresión.

Teoría del fotoperíodo

Otra posible causa de la depresión es una alteración del ritmo circadiano. Este ritmo está formado por los cambios físicos y bioquímicos que se producen en nuestro cuerpo cada veinticuatro horas y está regulado por el ritmo luz-oscuridad. Un ejemplo es la temperatura corporal: normalmente se eleva durante la mañana, alcanza su pico en las primeras horas de la tarde y luego vuelve a caer mientras dormimos; entre la temperatura corporal del día y de la noche hay una diferencia de aproximadamente 1 °C. El organismo humano experimenta otras oscilaciones cíclicas ligadas a la alternancia entre el día y la noche. Sin embargo, las personas con depresión muestran alteraciones en este ritmo, lo que podría ser el sustrato biológico de la depresión, aunque no está claro si se puede establecer una relación causa-efecto.

Cambios en la microbiota

La microbiota del tubo digestivo, lo que antes llamábamos «flora intestinal», es decir, el conjunto de microorganismos que viven en los intestinos, tiene una importancia sorprendente en procesos relacionados con el desarrollo del sistema nervioso, con su funcionamiento y con la psicología y el comportamiento, tanto en personas como en animales. Los microorganismos del tubo digestivo producen sustancias que tras atravesar el epitelio intestinal llegan a la sangre y a través de ella, y tras cruzar la barrera hematoencefálica, alcanzan el cerebro. A su vez, el propio sistema nervioso también puede actuar sobre las bacterias intestinales,

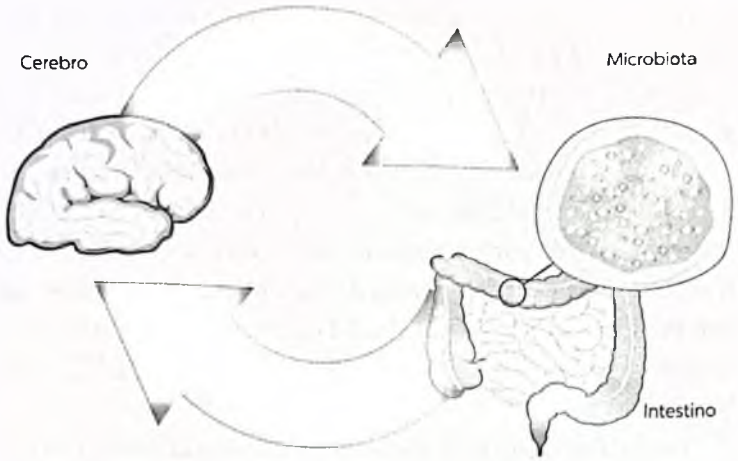


Figura 4: Microbiota. Relación bidireccional de la microbiota con el eje intestinocerebro.

modulando sus proporciones relativas y su crecimiento. La comunicación entre microbiota y cerebro se cree que es, por tanto, bidireccional y que están implicados en ella los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario. Entre los mediadores de la comunicación microbiota-intestino-cerebro están ácidos grasos de cadena corta, como el butirato; neurotransmisores, como la serotonina y el GABA; hormonas, como el cortisol, y moduladores del sistema inmunitario, como el ácido quinolínico.

La microbiota intestinal puede producir o estimular la producción de neurotransmisores y productos neuroactivos que incluyen la serotonina, el GABA y la dopamina, y esos compuestos, al ser producidos por el sistema nervioso, pueden a su vez modular el crecimiento de las bacterias. Las alteraciones en la composición de la microbiota, incluyendo las especies presentes

y su abundancia relativa, podrían contribuir a la depresión, y en segundo lugar, los estados depresivos podrían inducir la modificación de determinadas especies de la microbiota intestinal y, eventualmente, contribuir a hacer más grave la depresión. La viabilidad de ambas secuencias está respaldada por ensayos preclínicos. Por ejemplo, la investigación en roedores ha mostrado un inicio del comportamiento depresivo en ratones después de trasplantes fecales procedentes de pacientes con depresión mayor. Por otro lado, la inducción del estrés y el comportamiento depresivo en roedores reduce la riqueza y diversidad de la microbiota intestinal.

Los estudios con modelos animales tienen la ventaja de que se pueden acotar muchas variables y hacer diversos tratamientos sin grandes dificultades en poco tiempo y, por otro lado, el inconveniente de que a veces no se puede asegurar la semejanza con los trastornos humanos. Los estudios en humanos, por su parte, presentan la desventaja de que muchas veces están basados en muy pocas personas, y además pueden estar influidos por factores como la dieta, sucesos recientes (por ejemplo, una infección que haya requerido el uso de antibióticos) o estar condicionados por la presencia de fármacos específicos como los antidepresivos, que pueden actuar sobre la microbiota y alterar su composición.

Los autores de estos estudios también analizaron rutas metabólicas que transforman moléculas capaces de interactuar con el sistema nervioso de los seres humanos. Los microorganismos intestinales hacen dos cosas: modular la biosíntesis de serotonina en el hospedante y producir serotonina ellos mismos. De este modo hay rutas bioquímicas que conectan el intestino y el cerebro

y que están alteradas en la depresión. Otro ejemplo puede ser una molécula llamada «GABA». Los pacientes con depresión mayor tienen más GABA en sangre que los controles, lo que encajaría con ese aumento de la síntesis por parte de la microbiota intestinal. Es posible que estos resultados estén abriendo la puerta a unas nuevas estrategias de tratamiento, desconocidas, sencillas y enormemente prometedoras.

Exceso de actividad laboral

Cada vez es más necesario saber qué aspectos ambientales pueden incidir en un aumento de la depresión. Las necesidades impuestas por una sociedad globalizada que mantiene la actividad veinticuatro horas al día y siete días a la semana están ampliando las jornadas de trabajo y extendiendo la actividad laboral al fin de semana. En los países asiáticos, el riesgo de *karoshi* (muerte relacionada con un exceso de trabajo) ha aumentado y en los países de la Unión Europea el horario ampliado, superior a las 35-40 horas semanales, se ha convertido en algo habitual en cada vez más profesiones. Un estudio reciente corrobora que, en España, uno de cada cinco autónomos trabaja los siete días de la semana.

El trabajo es una actividad necesaria y gratificante, pero un exceso de dedicación puede ser contraproducente e, incluso, dañino para la salud. Un estudio reciente publicado en el *Journal of Epidemiology and Community Health* (Weston et al., 2019) confirma que las mujeres con empleos que exigen una dedicación horaria superior a la media están más expuestas a sufrir una depresión. Esta asociación entre exceso de trabajo y depresión la

confirman estudios que muestran que los trabajadores que experimentan un deterioro de su salud mental mejoran frecuentemente si reducen sus jornadas de trabajo, si modifican su forma de trabajar o incluso si cambian de empleo. No obstante, hay que recordar que en medio de una depresión no es conveniente tomar decisiones importantes como dejar el trabajo.

Se ha visto que el género es muy relevante en la forma en la que se organiza el trabajo, se vive y se recompensa, no solo en términos de segregación de ocupaciones, estatus laboral, movilidad y diferencia en ingresos sino también en las actitudes con respecto al trabajo, el comportamiento laboral y las relaciones sociales. Numerosas evidencias sugieren que hombres y mujeres perciben de manera diferente las demandas del mundo laboral tales como la dedicación horaria (cantidad de trabajo), las presiones relacionadas con la agenda y las fechas límite. El hecho de tener una percepción distinta produce reacciones diversas. Solamente el 4% de las mujeres trabaja más de 55 horas semanales, mientras que en los hombres es el triple, y en torno a un 33% más de hombres que de mujeres trabaja los fines de semana. Por otro lado, cuando se tienen en cuenta el trabajo doméstico y los cuidados a familiares, las mujeres trabajan más horas de media que los hombres y a ello va unido, menos calidad de vida y una salud de peor calidad.

Otro factor que debe tomarse en consideración son las nuevas tecnologías. Teléfonos y ordenadores han contribuido a crear una situación de disponibilidad constante, donde nuestro jefe nos puede llamar a cualquier hora de cualquier día y contestamos correos de trabajo cuando estamos de vacaciones. De esta manera se han ido reduciendo los espacios personales y se

difuminan los límites entre los períodos de tiempo privado y los laborales. Para las mujeres que trabajan, que siempre han tenido que sobrellevar el estrés de intentar encontrar un equilibrio entre la actividad laboral y la vida familiar, los efectos pueden ser aún más devastadores. Por lo tanto, existe una presión procedente de la sociedad para trabajar más y aumentar la productividad, a la que sumamos la nuestra personal para estar a la altura y poder avanzar en la carrera profesional. Es un estrés crónico y eso puede llevar a una depresión.

El teletrabajo, si bien ofrece algunas ventajas, también tiene inconvenientes. Aumenta la libertad, pero también el aislamiento y, además, el hogar y el lugar de trabajo dejan de ser ámbitos separados y las personas con este régimen de dedicación se encuentran con que frecuentemente no hay horarios y trabajan a cualquier hora del día, además de los fines de semana.

En la mayoría de los países, las mujeres son, en particular las que tienen hijos, las que optan con más frecuencia por trabajos a tiempo parcial o reducciones de jornada. Las mujeres que, en cambio, trabajan muchas horas estarían esquivando esta tendencia social, lo que podría ser causa de conflictos laborales y personales. Estas mujeres con una alta dedicación al trabajo pueden sentirse presionadas para que dediquen más tiempo a su carrera profesional o a sus hijos y , al mismo tiempo, sufrir la carga doble de las tareas pagadas y las no pagadas. Además, pueden tener que soportar actitudes denigratorias de las personas de su entorno más cercano, su pareja y su familia en particular, lo que puede exacerbar los sentimientos de conflicto interior y de estrés.

Una medida sencilla y necesaria es poner límites. Decidir a partir de qué hora ya no se contestan correos electrónicos o qué

actividades no se llevan a cabo, bajo ninguna circunstancia, los fines de semana. También es necesario dedicar tiempo a cosas que nos «recargan las pilas», ya sea dar un paseo, hacer deporte o simplemente romper la jornada con ratos de descanso. Puede ser conveniente hablar con el superior inmediato para establecer una agenda básica, horas de disponibilidad y horas de no disponibilidad. Por parte del empleador se pueden aplicar medidas sensibles: entre las cosas que aumentan la satisfacción laboral está la flexibilidad y que sus empleados se sientan comprendidos, apoyados y valorados.

Un par de conclusiones acerca de todo lo que se ha comentado anteriormente: hay que considerar las jornadas laborales ampliadas como un factor de riesgo para la depresión y recordar que los trabajadores que están más satisfechos y sufren menos estrés tienden a ser más productivos, lo que redunda en beneficio de todos.

Tratamiento de la depresión

La depresión no debe tratarse por libre, es necesario buscar ayuda profesional. En la conversación con el médico o psicólogo conviene presentar bien la situación, por qué se ha buscado apoyo profesional. Cuéntale cómo te sientes, describe en detalle y con claridad los síntomas que padeces, ayúdale a establecer tu historia clínica, lleva un listado de toda la medicación que tomas incluyendo preparados de herboristería, medicamentos sin receta, suplementos nutricionales, etcétera. Si has tenido episodios depresivos previos, cuéntale cómo fueron, qué medicación tomaste, cuánto tardó en hacer efecto, todo. En general se usan tres estrategias, frecuentemente combinadas:

1. **Actuación personal** con medidas que ayuden a afrontar la situación e incluyan cambios sencillos en el estilo de vida.
2. **Tratamiento farmacológico:** medicamentos antidepresivos.

3. **Tratamiento psicológico:** sesiones individuales o en grupo conducidas por un psicólogo con experiencia en el abordaje de la depresión y que busca explorar las causas y el afrontamiento de la enfermedad.

En las depresiones leves se puede mejorar con solo uno de estos tipos de tratamientos, pero lo aconsejable, y de forma muy clara en los casos más graves, es utilizar una combinación de los tres procedimientos. Desgraciadamente, estas terapias no son rápidas, los fármacos tienen efectos secundarios, las sesiones con un especialista suponen una carga económica y no están disponibles en las pequeñas localidades, y una parte de las personas deprimidas no responden a los tratamientos.

Tanto el tratamiento farmacológico como el psicológico requieren un tiempo para surtir efecto, es decir, para que se vea una mejoría clara. Ese período oscila dependiendo del tipo de tratamiento, de la persona y de su grado de depresión, pero está en torno a 4-6 semanas o incluso varios meses. No obstante, frecuentemente se pueden ir viendo pequeñas mejorías día a día.

Las personas que tienen pensamientos suicidas o una depresión muy grave pueden necesitar un internamiento temporal en un servicio de psiquiatría de un hospital. Hay que vigilar especialmente a los niños, adolescentes y jóvenes que tienen pensamientos autolesivos, incluso aunque ya hayan empezado el tratamiento.

La depresión es un proceso profundo, largo y duro. No puedes afrontarlo en soledad ni solo con el apoyo de familiares y amigos. Hay quien se siente mejor con un tratamiento farmacológico (medicamentos antidepresivos) y a quien le va mejor un enfoque psicológico (terapia individual y/o grupal). Depende de cada

persona y su grado de depresión, pero lo mejor suele ser combinar un psiquiatra que diagnostique y recete una medicación antidepresiva y un psicólogo que ayude con una terapia a afrontar la depresión, facilite identificar si hay elementos desencadenantes que afectan al ánimo y contribuya a encontrar satisfacción con tu propia vida. Si tienes problemas económicos puedes consultar los servicios sociales de tu ciudad: muchas veces hay servicios de salud mental gratuitos o muy económicos. Las facultades de psicología de muchas universidades también ofrecen servicios de asistencia como parte de la formación de sus estudiantes.

Siguen algunas reflexiones e ideas que pueden ayudar a salir de la depresión:

- *No hay balas mágicas.* Los tratamientos son eficaces pero el equilibrio químico y psicológico del cerebro es complejo y tiene mecanismos propios de compensación, habituación y cambios plásticos. Los medicamentos antidepresivos actúan lentamente, y normalmente pasan semanas antes de notarse los primeros efectos. Los efectos de la terapia también necesitan tiempo para ir incorporándose a los pensamientos de una persona, a su forma de ser y para ayudar a afrontar las dificultades de la vida cotidiana. En resumen, hace falta paciencia.
- *No te desanimes.* La salida de la depresión es un proceso lento, pero al final volverás a ser el de antes. Puede que seas incluso mejor persona gracias a todo lo que has pasado. Mantén la esperanza. Recuerda, los pensamientos positivos irán reemplazando a los negativos que son parte de la

depresión y desaparecerán a medida que vaya actuando el tratamiento.

- *No todos somos iguales ante la terapia.* La medicina y la psicología no son ciencias exactas. Cada persona es distinta y las interacciones descritas entre un medicamento y el organismo humano se basan en el estudio de miles de personas y en el análisis estadístico de esos resultados. Es decir, el médico avanza en un proceso delicado, cauteloso y paulatino. Tiene que encontrar el fármaco adecuado y la dosis óptima para cada caso. Y el psicólogo tiene que ir viendo cómo responde cada uno a la terapia, cómo avanza en las distintas etapas que se van planteando en la consulta.
- *Otros problemas orgánicos o mentales pueden estar asociados a la depresión o verse afectados por la medicación.* La depresión puede interactuar negativamente con algunas enfermedades como los trastornos del corazón o el cáncer. Y puede generar problemas con la sensibilidad al dolor, el deseo sexual, la relación de pareja y el sueño. Al mismo tiempo se puede producir un círculo virtuoso, en el que una mejora en un aspecto, impulsa mejoras en otros.
- *Puedes ayudarte a salir de la depresión.* En este proceso hay cosas que te pueden ayudar y otras que debes evitar. Recuerda que lo más probable es que no te apetezca hacer nada o estar con nadie. Pero en vez de meterte debajo de la manta o estar de brazos cruzados, lo que a menudo hace que te sientas aún peor, puedes intentar, poco a poco, asumir alguna actividad. Reactiva la vida. Cambia los pensamientos negativos por pensamientos realistas. Afronta y solventa los problemas que vayan surgiendo. No te plantees

qué te apetece hacer (porque la respuesta normal es que no te apetece hacer nada) sino qué puedes hacer. Aunque te parezca poco, es mucho. Ponte objetivos sencillos que puedas cumplir: ir a tirar la basura, copiar en un cuaderno la letra de una canción que te gusta u ordenar los cubiertos en el cajón de la cocina. Cosas pequeñas, concretas, claras y que puedas terminar. Es un error plantearse objetivos ambiciosos en medio de una depresión.

- *Nadie es culpable de tu depresión.* No tienes ninguna culpa y tampoco la tiene nadie de tu entorno. Pero sí tienes una responsabilidad de hacer esfuerzos razonables para ir sintiéndote mejor poco a poco. Espera que tu ánimo mejore gradualmente, pero no de repente. Para sentirse mejor, se necesita tiempo.
- *Fragmenta las tareas complicadas en partes simples, establece prioridades y haz lo que puedas al ritmo que puedas.* Establece metas realistas y asume un grado razonable de responsabilidad para conseguirlas. Puede ser que, debido a la depresión, debas afrontar tareas y obligaciones que, en condiciones normales, no suponen ningún problema y ahora se te hagan una montaña. Hazlas muy poco a poco, sin que te abrumen, pero avanzando paso a paso.
- *Recupera las relaciones, deja que tu familia y tus amigos te ayuden.* El hecho de intentar estar con otras personas y confiar en alguien es normalmente mejor que estar a solas y no comunicarse. La depresión te habrá alejado de muchas personas. Es conveniente que des pequeños pasos para recuperar tu vida social. No es el mejor momento para ir a grandes fiestas, pero puedes quedar con alguien amable

para tomar un café o acercarte a ver a un amigo para devolverle algo que te prestó. No hay ningún problema en que le digas a alguien que sabes que te quiere: «estoy un poco depre y me vendría bien que vengas un rato o que demos un paseo, aunque probablemente no hable mucho». Te hará bien.

- *Busca un confidente.* Hablar ayuda. Es muy recomendable que establezcas un contacto diario con alguien que quieras y te quiera. Puede ser tan solo una conversación por teléfono. No necesitas que te haga terapia, tan solo que te escuche. Tiene que ser alguien que no te dé consejos imposibles, ni se irrite con facilidad o, por el motivo que sea, te haga sentir peor. Piensa en familiares y amigos y seguro que identificas a la persona adecuada. Puedes decirle que estas son las instrucciones para el rato de «confesionario» diario. Si empiezas a tener pensamientos suicidas, comunícaselo inmediatamente a tu médico o al servicio de urgencias para que puedan protegerte. Busca ayuda.
- *La terapia de grupo ayuda.* Mucha gente se beneficia de asistir a un grupo de personas que hayan tenido depresión o estén pasando por ello. No tiene por qué ser un compromiso para toda la vida, pero son personas que te van a entender, y si vas unas cuantas semanas te puede hacer bien. Muchas personas creyentes se sienten mejor tras el contacto con un sacerdote o grupos religiosos.
- *Repasa lo que te gustaba, lo que te daba satisfacción y recupéralo tras romperlo en etapas diminutas.* Puede ser participar en actividades sociales o deportivas o culturales o religiosas. Participa en aquello que notas que te hace sentir mejor. Al principio, no esperes divertirte con ello ni que

te apetezca o te guste como solía hacerlo. Ahora lo haces como si tomaras una medicina, porque es bueno para ti, no porque te resulte placentero. Lo importante es que no toda tu actividad mental gire en torno a la depresión, poco a poco le tienes que ir arrebatando ese poder de bloqueo realizando, con esfuerzo al principio, cosas distintas, cosas sencillas, cosas pequeñas.

- *Aléjate de la depresión caminando.* Si no es fácil salir a hacer ejercicio cuando uno está bien, es aún más complicado durante la depresión, pero hay que hacerlo. Las cosas importantes en condiciones normales lo son mucho más durante la depresión. El ejercicio aeróbico recomendado para una buena salud, treinta minutos de un ejercicio de intensidad moderada al menos cinco días a la semana, mejora significativamente una depresión. Empieza lentamente, decide qué es lo que puedes hacer y ponte un objetivo inferior. Si crees que puedes caminar durante veinte minutos a un paso ágil, intenta quince minutos y no te desanimes si no te sientes mejor después. Como en todo, con el ejercicio la mejora no es instantánea, pero funciona si persistes.
- *Tienes que volver a pensar con claridad.* En la depresión afloran todo tipo de pensamientos negativos, sobre ti, las personas que te rodean, tu vida: eres un fracaso completo, una calamidad, nadie te aprecia, no vales para nada. No sirve de nada intentar verlo todo de color de rosa porque no se trata de cambiar una visión distorsionada por otra, de lo que se trata es de verte jugando limpio contigo, y de hacerlo con realismo. Ni eres ningún desastre, ni un fracaso, y por supuesto hay esperanza y un futuro para ti.

- *Evita el alcohol.* El alcohol es una sustancia depresora. En ocasiones, la depresión induce a la persona afectada a beber y, en ocasiones, el abuso de alcohol le lleva a una depresión. Las drogas y el alcohol empeoran las depresiones y pueden interactuar negativamente con los medicamentos antidepresivos. El alcohol no ayuda a superar una depresión. Sucede lo mismo con otras sustancias de abuso y la cafeína.
- *Sal a la calle.* La luz solar es un potente antidepresivo. Aprovecha las horas de luz y disfruta del sol. No lleves gafas oscuras. Si los días son cortos, quizá tengas que cambiar tus hábitos para aprovechar la claridad. Si estás en una época o una vivienda con poca luz natural quizá puedes buscar una lámpara con iluminación lo más parecida a la luz solar. Vete al parque, ponte a mirar escaparates. ¡A la calle!
- *Come bien.* Esto significa tomar una dieta sana y diversa y no abusar de los alimentos preparados. Incluye en tu dieta pan integral, pescado, fruta, verduras, carne, un poco de todo y con una preparación que respete los sabores naturales.
- *Duerme bien.* Cambia tus hábitos de acostarte o de antes de dormir para poder gozar de un buen descanso nocturno. Vete a la cama y apaga la luz todos los días a la misma hora. Apaga la televisión y no te duermas con la tele o la radio puesta. Antes de dormir realiza actividades tranquilas, relajantes, como leer o tomar un baño caliente. No trabajes hasta tarde ni realices actividades que te generen estrés o te aceleren la mente. Lo mejor para dormir es un cuerpo cansado y una mente relajada.
- *No hagas cambios drásticos en tu vida.* No tomes decisiones trascendentes hasta que la depresión haya remitido.

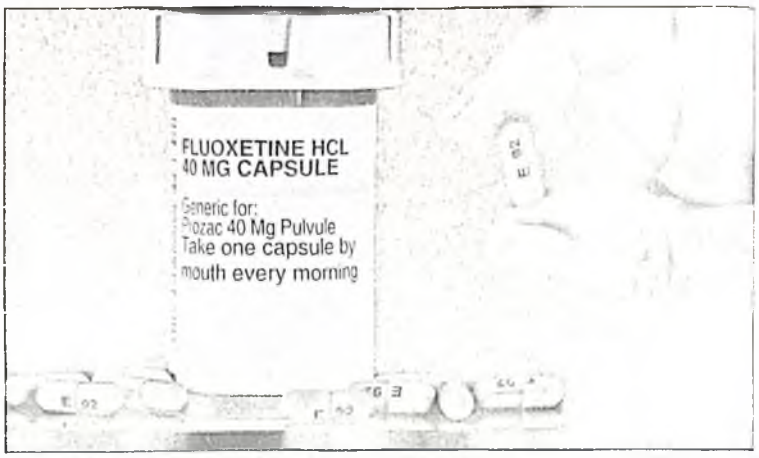
Durante la depresión no eres exactamente tú. Tu juicio está muy afectado, y, mientras dure, debes evitar romper una relación, dejar el trabajo, adquirir un gran compromiso personal o económico o mudarte de casa. Cuando la depresión haya pasado lo verás todo con más nitidez y habrá menos riesgo de que tomes decisiones de las que después tengas que arrepentirte. Esto no quiere decir que hayas perdido la cabeza o que no seas igual de inteligente que antes de la depresión, sino que es posible que los síntomas de esta te estén afectando y que, de no ser por la enfermedad, tu reacción y tus decisiones serían distintas. Si es obligatorio que tomes una decisión, consulta a una persona cercana en la que confíes por su prudencia y buen criterio, que te conozca bien y posea una visión más objetiva de tu situación.

- *Busca información sobre la depresión y sobre cómo tratarla.* Justo lo que estás haciendo al leer esto, pero recuerda, no te intentes tratar por tu cuenta, no te automediques, acude siempre a un médico.

Terapia farmacológica

Los antidepresivos trabajan modificando los niveles de neurotransmisores en el cerebro. Varias sensaciones, incluyendo el dolor y el placer y el estado de ánimo, son el resultado del funcionamiento de los neurotransmisores y, cuando esa función está desequilibrada, puede terminar en una depresión.

El primer fármaco basado en la hipótesis de la serotonina fue la fluoxetina, más conocida por su nombre comercial de Prozac. Se



Fluoxetina. El antidepresivo comercializado como Prozac tuvo un gran impacto durante la década de 1990.

comercializó al final de la década de 1980 y muchos de los fármacos antidepresivos funcionan con el mismo principio: mantener elevados los niveles de serotonina en la sinapsis evitando que las células nerviosas la recapturen para reciclarla. Es decir, la forma de compensar el que haya menos serotonina es hacer que se mantenga más tiempo en la hendidura sináptica y su acción sea un poco más persistente.

La estimación científica sobre los fármacos depresivos ha ido variando. Los ensayos clínicos en la década de 1980 y de 1990 indicaban que esos fármacos conseguían que entre el 80 y el 90% de los pacientes entrasen en remisión. Sin embargo, en la década siguiente, en los años 2000, estudios más rigurosos demostraron que los antidepresivos estándar funcionaban solamente con un grupo de entre un 60 y un 70% de los pacientes tratados. Ese

jarro de agua fría fue reforzado cuando un estudio del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH) publicó los resultados de un gran ensayo clínico. Al contrario que los llevados a cabo por las compañías farmacéuticas, que a menudo seleccionan una parte de la población, el ensayo del instituto gubernamental midió la eficacia en un grupo representativo de la población globalmente afectada. Los resultados fueron inquietantes: pocos participantes, de los 2876, se habían recuperado completamente sin tener que cambiar las medicaciones o añadir otras.

Hay una teoría para explicar estos hechos: quizá los fármacos nunca fueron tan eficaces como publicitaban las empresas que los vendían. Un antidepresivo necesita para su aprobación por la FDA dos ensayos a gran escala que verifiquen que sus efectos son superiores a los de un placebo. Sin embargo, las compañías no están obligadas a presentar todos los estudios que llevan a cabo, tan solo los que usan basándose en una solicitud de autorización; es decir, solo presentan los que han funcionado, los que apoyan su solicitud.

David Mischoulon, director de investigación psiquiátrica en el Hospital General de Massachusetts (Boston, Estados Unidos), revisó los datos sin publicar de los ensayos de las empresas farmacéuticas y encontró que había muchos más resultados negativos que positivos y que una gran parte de los estudios mostraba que los fármacos eran solo ligeramente mejores que un placebo. En la actualidad se considera que en torno a un 50% de los pacientes responde positivamente a un antidepresivo dado, y que el otro 50% tiene que probar otro. Por tanto, el incremento de la depresión refractaria, la resistente a los fármacos, puede ser un reflejo del tiempo que han tardado los médicos en darse cuenta de esta realidad de sus pacientes.

También han surgido dudas sobre la hipótesis bioquímica. Un estudio de 2007, por ejemplo, mostraba que los niveles de serotonina en personas deprimidas que no estaban recibiendo tratamiento duplicaban los de voluntarios sin depresión, que eran usados como control. En medio de esta situación confusa, algunas compañías farmacéuticas reorientaron su investigación. GlaxoSmithKline, que fabrica los antidepresivos Paxil y Wellbutrin, anunció en 2010 que se replanteaba su línea de desarrollo sobre trastornos del ánimo y abandonaba varios de los fármacos en estudio.

Medicación para la depresión

Hay varios tipos de medicamentos para tratar las depresiones. La variedad es muy grande y los más utilizados son los siguientes:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (IRS): Fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram).
- Agonistas parciales de la serotonina/inhibidores de la recaptación (SPARIs): Vilazodona.
- Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRIs): Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina y milnacipran.
- Inhibidores de la recaptación de la dopamina-norepinefrina (NDRIs): bupropión.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (NRIs): Reboxetina y atomoxetina.

Una de las razones más frecuentes de la falta de respuesta a un tratamiento antidepresivo es no tomar la medicación correctamente. Olvidar una dosis o tomar más de la dosis recetada altera el efecto del antidepresivo. De manera similar, suspender la medicación demasiado pronto frecuentemente lleva a una recaída en la depresión. De hecho, la mayoría de los pacientes que cortan la medicación antes de cuatro o seis meses después de su recuperación experimentarán una recaída.

Usualmente, un antidepresivo es recetado por un tiempo mínimo de seis meses a un año. La medicación, generalmente, requiere

- Inhibidores de la recaptación/antagonistas de la serotonina (SARIs): Trazodona.
- Inhibidores de receptores aminérgicos presinápticos: Antagonistas alfa-2: Mirtazapina.
- Antidepresivos tricíclicos: Amitriptilina, amoxapina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina y trimipramina.
- Antidepresivos tetracíclicos: Maprotilina.
- Agonistas de receptores opioides Mu (μ) y, en menor medida, delta, sin afectar al receptor Kappa. Tianeptina.
- Antidepresivos de acción no monoaminérgica (modulación de los receptores 5-HT e inhibición de los transportadores de 5-HT): Vortioxetina.
- Agonistas de receptores de la melatonina MT1 y MT2 y acción antagonista sobre los receptores 5-HT tipo 2C: Agomelatina.

Otros fármacos están dirigidos al incremento del potencial antidepresivo. Entre ellos están SAME (S-adenosi-metionina), l-metilfolatos (l-5- Metiltetrahidrofolato) y las hormonas tiroideas.

de cuatro a doce semanas para empezar a dar resultados. Si pasado este tiempo la depresión no mejora, el paciente debería consultar a su médico.

Algunas veces, el médico prueba una variedad de antidepresivos antes de encontrarse el medicamento o combinación de medicamentos más efectiva. Generalmente, la dosis se va ajustando hasta que la medicación es efectiva. Por lo general, el efecto terapéutico completo de los medicamentos antidepresivos no se observa inmediatamente. Sin embargo, a veces se empiezan a ver mejorías en las primeras semanas. El médico puede prescribir medicación adicional, modificar las dosis o cambiar a otros antidepresivos pero con paciencia y con comunicación franca y frecuente con el paciente, el médico podrá encontrar la mejor terapia.

Al elegir una medicación el médico tiene en cuenta los síntomas, cualquier otro problema de salud presente, qué otros fármacos está tomando y qué sustancias han sido eficaces en el pasado. Personas distintas pueden reaccionar de manera diferente al mismo antidepresivo. Un fármaco concreto puede funcionar mejor, o no tan bien, para dos personas parecidas. O una persona puede tener más o menos efectos secundarios por tomar un fármaco antidepresivo concreto que otra.

Se ha visto que la genética de una persona puede influir en su respuesta a los antidepresivos. Es un camino hacia lo que se conoce como medicina personalizada en la que antes de prescribir un tratamiento se realizarán análisis a cada paciente que puedan dar pistas para elegir la medicación más eficaz, ajustando dosis, tiempos y los distintos fármacos.

Hay también una controversia sobre cuánta gente se beneficia realmente de los antidepresivos. Seis de cada diez personas

se sienten mejor con el primer antidepresivo que les recetan. El médico del resto tendrá que probar otros medicamentos antes de encontrar el que es más adecuado para ellos. Si la persona no responde a un tratamiento se dice que la depresión es resistente o refractaria. En este caso, el médico puede cambiar las dosis o añadir otro medicamento. También se utiliza el litio (u otros estabilizadores del ánimo) y los suplementos de hormona tiroidea como un complemento a los antidepresivos para aumentar su eficacia, pero siempre bajo control médico.

Adhesión al tratamiento antidepresivo

La modulación de la química cerebral es un proceso delicado y debe hacerse lentamente y con cautela. El paciente debe tener adhesión al tratamiento; es decir, seguir las instrucciones de su médico y este va calculando la dosis óptima viendo el efecto suscitado en el paciente. La regulación de la medicación antidepresiva es extremadamente delicada. La mayoría de la gente tiene que seguir tomando los antidepresivos hasta unos 6-9 meses después de que se le haya pasado la depresión, y la retirada de la medicación se tiene que hacer de una forma paulatina y controlada. No se puede modificar las dosis, ni cambiar de medicamento ni dejar el tratamiento sin la supervisión de un médico. Otros fármacos recetados para otro problema de salud pueden empeorar la depresión. Las mujeres que estén bajo tratamiento y se queden encinta, o estén pensando en quedarse embarazadas, no deben dejar de tomar los antidepresivos sin consultarlo antes con el médico.

Otros fármacos que alterarían la química del cerebro deprimido están todavía en fase de investigación. AstraZeneca, Roche y Janssen, entre otras compañías farmacéuticas, están desarrollando

comprimidos y sustancias inyectables contra la depresión, que es posible que pasen al mercado en pocos años. Algunas se están centrando en fármacos que actúan sobre los niveles de glutamato como primera estrategia de actuación en vez de usarlas como última posibilidad en el tratamiento de la depresión.

Efectos secundarios de los antidepresivos

La mayoría de las personas que toman antidepresivos experimentan algún efecto secundario, pero en general suelen ser leves y temporales. No obstante, si se produce una reacción o efecto secundario inusual o que nos afecta en el funcionamiento cotidiano hay que ponerlo en conocimiento del médico lo antes posible. Entre los más comunes están el estreñimiento, la somnolencia, los mareos, la boca seca, los dolores de cabeza, las náuseas, la pérdida del deseo sexual, los temblores, los problemas de sueño y el aumento de peso. La mayoría de los efectos secundarios pasan al cabo de unas pocas semanas, pero en algunos casos se mantienen mientras dura la medicación.

Otro aspecto controvertido es la posible adicción a los antidepresivos. Algunos médicos dicen que son efectos tolerables y que afectan solo a un pequeño porcentaje, mientras que otros sostienen lo contrario y denuncian que esos comentarios benévolos animan a más gente a someterse a un daño innecesario. Este último grupo usó en su apoyo un estudio realizado por el Colegio Médico Británico en 800 personas que habían sido tratadas con antidepresivos. Los síntomas de abandonar el fármaco se parecían mucho a un síndrome de abstinencia, duraban hasta seis semanas, y una cuarta parte sufría una ansiedad que se

mantenía más de tres meses. El colegio profesional respondió que los resultados de ese estudio eran discutibles porque los participantes se habían inscrito por propia voluntad en el estudio, y en general la gente es más propensa a participar en un estudio de ese tipo si ha tenido una mala experiencia. El Colegio Médico Británico retiró este estudio de su página web.

En la actualidad, los antidepresivos no se consideran adictivos. Sin embargo, cesar el tratamiento antidepresivo bruscamente o dejar de tomar varias dosis puede causar síntomas similares a los de la abstinencia, un proceso que a veces se conoce como síndrome de interrupción. Por eso es necesario en caso de mejora ir disminuyendo la dosis de forma gradual y segura.

Otros investigadores rebaten que los antidepresivos sean adictivos ya que no cumplen algunas de las características que definen la adicción como habituación: es decir, necesitan una dosis cada vez mayor para conseguir el mismo efecto. Sin embargo, el DSM-5, el *Manual estadístico y diagnóstico de los trastornos mentales,* define a alguien como adicto a una sustancia si tiene dificultades para dejar de usarla o si la toma por más tiempo del que estaba inicialmente planeado. Y esto les sucede a algunas de las personas que tienen dificultades para dejar los fármacos contra la depresión.

Los síntomas similares al síndrome de abstinencia pueden incluir:

- Agitación, irritabilidad o ansiedad
- Náuseas
- Sudoración
- Síntomas similares a los de la gripe, como escalofríos y dolores musculares

- Insomnio
- Letargo
- Dolor de cabeza.

La verdad es que no tenemos claro lo frecuentes que son estos síntomas de abstinencia tras la retirada del fármaco y cuánto duran. Los ensayos clínicos que realizan las compañías farmacéuticas para conseguir la aprobación por las agencias reguladoras están diseñados para establecer la eficacia del fármaco y los efectos secundarios que surgen en el curso del tratamiento, pero es más raro que hagan un seguimiento en el medio y largo plazo.

Con muy pocas excepciones, tales como los antagonistas de la orexina para el insomnio, vivimos de los fármacos descubiertos en la década de 1950, la mayoría de los cuales fueron encontrados por casualidad y no después de un trabajo sistemático. La identificación de mecanismos y dianas neuronales en la investigación neurocientífica no ha dado la cosecha esperable de nuevos medicamentos. Hay diversas razones para ello, incluyendo la complejidad del funcionamiento del sistema nervioso, el estigma asociado a los trastornos mentales, la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios, el riesgo de conversión de algunos fármacos en drogas de abuso y otros. Todo eso ha hecho que muchas empresas farmacéuticas se alejen del mercado de los medicamentos neuroactivos, un desastre anunciado. En contra de algunas opiniones, no necesitamos menos industria farmacéutica, necesitamos más.

Nuevos desarrollos farmacológicos

Un equipo de la Northwestern University dirigido por Joseph Moskal, catedrático en Ingeniería biomédica, ha hecho ensayos

clínicos con un medicamento denominado «GLYX-13» que actúa sobre los receptores NMDA, en el lugar de unión de otro aminoácido, la glicina. Se ha visto que mejora los procesos de memoria y aprendizaje tanto en ratas jóvenes como en un modelo de envejecimiento con ratas de mucha edad.

El equipo de investigación administró este fármaco o un placebo a 115 personas que tenían depresión durante más de 8 semanas, en 12 centros distintos, y que no habían respondido a otros tratamientos. Las personas que recibieron el GLYX-13 indicaron que se encontraron mejor al cabo de dos horas sin que se notaran efectos secundarios significativos, que fueron similares a los observados en las personas que tomaron un placebo. La respuesta antidepresiva fue claramente mejor que en los que tomaron el placebo. El perfil de seguridad del medicamento es aceptable y los efectos positivos se mantuvieron durante una semana tras una dosis única. Entre las pegas está que el GLYX-13 se administra de forma intravenosa aunque se está trabajando en una forma de administración oral que mantenga los mismos niveles de eficacia y seguridad.

Moskal propone que el medicamento mejora la intensidad o el número de sinapsis, en consonancia con la hipótesis estructural de la depresión. Se piensa que esta nueva generación de fármacos que actúan sobre los receptores NMDA pueden ser útiles para otros problemas neurológicos como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la ansiedad, la enfermedad de Alzheimer o el autismo.

En marzo de 2019, la agencia reguladora de la aprobación de fármacos en Estados Unidos, la FDA, aprobó la brexanolona, con el nombre comercial de Zulresso, el primer medicamento específicamente diseñado para el tratamiento de la depresión perinatal.

Zulresso es un modulador de los receptores $GABA_A$. El *New York Times* ha informado de que actúa con rapidez, a los dos días, pero su coste es de aproximadamente 34 000 dólares, sin incluir los gastos de estancia en el hospital, lo que indica que cada frasco cuesta aproximadamente 7450 dólares. La compañía fabricante Sage Therapeutics ha indicado que está disponible desde junio de 2019, pero solo en hospitales certificados a través de un programa restringido denominado «Zulresso REMS».

Un punto importante de este tratamiento es que el mecanismo de la depresión perinatal parece ser diferente al de la depresión mayor, en particular por su relación con los cambios hormonales. También ha habido críticas a la aprobación del nuevo fármaco porque los estudios se realizaron en 240 mujeres divididas en tres grupos cuando su población diana sería de unas 600 000 mujeres. Una evidencia demasiado limitada para un problema de tan amplio alcance.

Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva o terapia de electrochoque es un procedimiento sencillo y eficaz para el tratamiento de la depresión grave sin que se produzcan generalmente efectos adversos. Se usa en depresión refractaria, cuando por algún motivo no se pueden tomar fármacos antidepresivos o ante la persistencia de pensamientos suicidas o la presencia de síntomas psicóticos. Consiste en hacer pasar un pulso de corriente eléctrica por el cerebro durante aproximadamente cuarenta segundos. El objetivo es desencadenar una convulsión, un breve período de actividad cerebral

irregular, que fuerce una reorganización de los patrones neurales de actividad (salvando las distancias, sería comparable al reinicio de un ordenador). Durante la terapia se administran medicamentos para prevenir el daño muscular u óseo que se podría generar por las convulsiones. Como efecto secundario, algunas personas experimentan pérdidas de memoria.

Terapia psicológica

En psicoterapia o terapia psicológica, los psicólogos ayudan a las personas deprimidas a vivir vidas más felices, más saludables y más productivas, y aplican técnicas basadas en la investigación para ayudar a desarrollar hábitos más efectivos. La psicoterapia es un tratamiento de colaboración basado en la relación entre el paciente y el psicólogo. El profesional proporciona un entorno de apoyo que permite a la persona deprimida hablar abiertamente con alguien que es objetivo, neutral y sin prejuicios. Esta terapia se basa en el diálogo con el psicólogo para recibir su consejo sobre tus sentimientos y pensamientos y cómo afrontar las dificultades por las que estás pasando, evitar las recaídas y mejorar el bienestar físico y mental.

La mayor parte de la terapia para la depresión se enfoca en individuos, aunque los psicoterapeutas también trabajan con parejas, familias y grupos. Para encontrar un psicólogo, consulta a tu médico u otro profesional de la salud. También puedes contactar con el colegio de psicólogos de tu comunidad para encontrar un psicólogo colegiado y con experiencia en depresión. La elección correcta del psicólogo o psicóloga es importante. La mayoría de los psicólogos están de acuerdo en que un factor principal para el

éxito del trabajo con un psicólogo en particular es que se cree una buena relación entre profesional y paciente.

Además del trabajo con el psicólogo, también suele ser útil incorporarse a grupos de apoyo. Están formados por personas que han pasado por una situación parecida a la tuya y que pueden ayudar. Probablemente tu médico te puede poner en contacto con alguno de ellos.

Tratamientos para depresiones leves

El tratamiento de la depresión siempre debe hacerse con la guía de un especialista y la depresión grave normalmente va a requerir un tratamiento farmacológico y/o psicológico. Sin embargo, hay estrategias que ayudan a prevenir la depresión o a salir de una depresión leve. Entre ellas están el ejercicio físico, los baños de agua caliente, el contacto piel con piel y la fototerapia. Veamos qué se sabe de cada una de ellas.

Ejercicio físico

El ejercicio físico moderado es positivo para todas las personas, y en el caso de aquellas con depresión, o en riesgo de caer en ella, hay muchas evidencias de que un poco de actividad aeróbica —andar, correr, nadar— puede proteger del inicio de un proceso depresivo, ayudar durante el proceso de recuperación o evitar una recaída. Hasta ahora no se sabía cómo el ejercicio influía en la depresión, pero un estudio del grupo de Jorge Ruas del Instituto Karolinska publicado en la revista *Cell* (Agudelo *et al.*, 2014) ha encontrado una conexión que encaja con todo lo que sabemos.

El estudio utiliza ratones como sujetos de experimentación. Para etiquetar a un roedor como deprimido usaron señales en su comportamiento tales como pérdida de peso, cese en la búsqueda de una solución azucarada disponible en su jaula —asimilable a una dificultad para disfrutar de los placeres normales, lo que normalmente llamamos las «pequeñas alegrías de la vida»— y posturas de resignación y abatimiento. Esto último se medía en un laberinto de agua fría, donde los animales clasificados como deprimidos, en vez de intentar encontrar la salida como hacían los animales control, simplemente se quedaban quietos, como abandonándose a su suerte.

Para hacerles caer en esta situación, los investigadores sometieron a los animales durante cinco semanas a diversas experiencias estresantes realizadas de manera intermitente, tales como tenerlos sujetos o aplicarles pequeños calambrazos. Al cabo de este tiempo de estrés, los animales mostraban esos comportamientos asimilables a una depresión.

Había evidencias de que el ejercicio físico protegía del inicio de una depresión, pero no se sabía cómo. Trabajos previos habían demostrado que el ejercicio físico aumenta la concentración en los músculos de la enzima PGC-1 α, en particular del subtipo 1 (PGC-1α1). La hipótesis del grupo investigador es que esta enzima, cuya concentración aumenta con el ejercicio, es la responsable de que el sistema nervioso no sufra los cambios que se ponen en marcha en la depresión.

Los investigadores generaron una cepa transgénica de ratones donde la producción de PGC-1α1 estaba desregulada, es decir, sus fibras musculares producían grandes cantidades de esta enzima, aunque tuvieran muy poca actividad física. A continuación,

sometieron a esos ratones a estrés durante las mismas cinco semanas con el resultado de que los animales mostraron alguna señal preocupante, como pérdida de peso, pero no los otros síntomas: buscaban la solución azucarada e intentaban salir del laberinto de agua fría. Parece que los altos niveles de PGC-1α1 les hacen resistentes a la depresión, pero es conocido que esta molécula no protege al cerebro directamente sino que actúa como un promotor, activando diversos genes que, a su vez, expresan proteínas que intervienen en distintos procesos fisiológicos por todo el cuerpo.

Los investigadores buscaron qué procesos podían estar actuando en los animales con alta expresión de PGC-1α1 y encontraron uno en particular que involucra una sustancia llamada quinurenina, que se acumula en el plasma sanguíneo después del estrés. La quinurenina atraviesa la barrera hematoencefálica y en estudios en animales se ha visto que genera daño inflamatorio en el cerebro, un daño que, se piensa, conduce a la depresión. La PGC-1α1 pone en marcha una ruta de señalización que provoca la conversión de la quinurenina en ácido quinurénico, un metabolito que es incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica, con lo cual entra menos quinurenina al sistema nervioso, no se produce daño inflamatorio y no hay depresión.

Una de las ventajas de este estudio es que abre posibilidades para el tratamiento de la depresión, por un lado de forma preventiva y por otro mediante la actuación sobre el eje PGC-1α1-PPAR en el músculo esquelético, sin tener que usar fármacos que atraviesen la barrera hematoencefálica, con lo que los efectos secundarios pueden ser menores y más benignos.

Para comprobar que la analogía entre roedores y humanos era aceptable, los investigadores prepararon un grupo de voluntarios

adultos que completaron tres semanas de ejercicio físico, consistente en 40-50 minutos diarios de bicicleta o carrera. Se realizaron biopsias musculares antes y después de las tres semanas de ejercicio y se encontró que las células musculares de los participantes contenían más PGC-1α1 y menos quinurenina que al comienzo del estudio, en concordancia con lo visto en ratones. La conclusión final es muy sencilla: el riesgo de depresión se reduce haciendo ejercicio físico y sabemos la ruta bioquímica por lo que esto sucede.

Hidroterapia

Una actividad que ayuda a salir de una depresión moderada es tomar largos baños de agua caliente. Un pequeño ensayo clínico (número de registro ID #DRKS00011013) ha encontrado que un baño prolongado por la tarde dos veces a la semana genera una mejora pequeña pero persistente del ánimo. La mejoría era ligeramente superior a la del ejercicio físico, que es, como hemos visto, una terapia recomendada para tratar una depresión leve.

Se cree que la explicación es que la subida de la temperatura corporal por la tarde ayuda a restaurar el ritmo circadiano normal de la temperatura, es decir, esas variaciones de décimas de grado que tenemos a lo largo de las 24 horas de cada día, un ritmo que está alterado en las personas con depresión. Los baños prolongados de agua caliente también ayudan a mejorar los patrones de sueño.

Contacto piel con piel

Un estudio publicado en el *Journal of Obstetric, Gynecological, and Neonatal Nursing* por Bigelow y su grupo presenta una terapia

especialmente útil para evitar la depresión postparto o suavizar sus efectos: fomentar el contacto directo entre la piel de la madre y la piel del bebé.

El estudio muestra que las nuevas madres que tuvieron seis horas diarias de contacto piel con piel durante la primera semana tras el parto, seguidas por al menos dos horas durante el siguiente mes, tenían menores síntomas de depresión. El análisis bioquímico de muestras de saliva de la madre confirmaba la presencia de menores niveles de cortisol, un marcador de estrés, que el grupo de control. Por otro lado, esta terapia evita el uso de fármacos antidepresivos en madres que pueden estar dando el pecho a su bebé.

Para el bebé, ayuda a satisfacer la necesidad de contacto físico y promueve la formación de vínculos afectivos. De hecho, otro estudio publicado en la revista *Pediatrics* señalaba que el contacto directo madre-bebé durante tres horas al día reducía el lloro del bebé en un 43%. El roce del bebé impulsa la liberación de oxitocina en el cerebro de la madre, lo que a su vez impulsa la fortaleza del vínculo entre ambos e incrementa los sentimientos de bienestar y de relajación. Si además llora menos, se reducen los niveles de estrés en la madre, especialmente en las primerizas que se sienten inseguras sobre cómo calmar a un bebé quejoso.

Puesto que otro de los factores que agobian a muchas madres recientes es la dificultad para atender las tareas domésticas, llevar al bebé en una mochila o un portabebés satisface la necesidad de contacto del bebé mientras que permite a la madre tener los brazos operativos. Verse activa y en control de la situación, sentirse capaz de realizar las tareas que llevaba a cabo antes de la llegada del niño y recuperar las rutinas coti-

dianas hace que la madre se sienta más ella misma, note que está en control de la situación, camino de recuperar su vida habitual, y ayuda a que se sienta mejor.

Dieta y depresión

En los últimos años ha surgido una nueva área de investigación conocida como «psiquiatría nutricional». El postulado básico es que existe una relación entre lo que comemos y nuestro estado mental, en temas como, por ejemplo, la depresión y la ansiedad. Las primeras investigaciones eran estudios epidemiológicos transversales donde se ve, en un momento determinado, cuánta gente tiene depresión y qué comen los que la tienen y los que no la tienen. De ahí se pasó a estudios longitudinales, seguir la evolución de una población a lo largo del tiempo, por ejemplo, qué pasa si una parte de un grupo modifica su dieta y otra no. Lo último son los estudios mecanísticos, en los que se intenta entender el sustrato y el desarrollo de un trastorno mental. La evidencia disponible sugiere que la dieta puede ayudar a salir de la depresión. Sin embargo, los estudios tienen pegas: pueden incluir población con depresión leve, con trastornos metabólicos o con otras condiciones somáticas. Por tanto, había dudas sobre estos resultados.

Dos ensayos clínicos aleatorizados publicados en la revista *JAMA* en 2019 permiten aportar una nueva luz. El primero de ellos, realizado por Bot y colaboradores en 1025 adultos del Reino Unido, los Países Bajos, Alemania y España, que se identificaron en situación de riesgo elevado de depresión, pero que no estaban deprimidos en aquel momento. El estudio se ha denominado «MooDFood» y ha comparado diferentes estrategias

nutricionales y de estilo de vida que podrían cambiar el estado de ánimo y el bienestar en personas con sobrepeso (índice de masa corporal > 25). Los suplementos nutricionales analizados fueron ácidos grasos omega-3, selenio, ácido fólico y vitamina D. La mitad del grupo recibió suplementos nutricionales diarios, mientras que la otra mitad recibió un placebo. Además, la mitad de los participantes también recibió una terapia psicológica y conductual diseñada para ayudar a cambiar sus hábitos y patrones dietéticos habituales. Esto incluía estrategias de aprendizaje para hacer frente al mal humor y para reducir los «aperitivos» y promover una dieta saludable de estilo mediterráneo. El ensayo clínico ha puesto de manifiesto la importancia de una dieta saludable pero también que el uso de suplementos nutricionales durante un año no genera diferencias respecto a tomar un placebo o a terapias de comportamiento asociadas a la comida.

Los coordinadores del proyecto, Marjolein Visser e Ingeborg Brouwer, de la Universidad Vrije de Ámsterdam (Holanda), han llegado a tres conclusiones importantes: una dieta saludable, como la mediterránea, rica en frutas, verduras, cereales integrales, pescado, legumbres y aceite de oliva, y baja en carnes rojas y productos lácteos, puede reducir el riesgo de desarrollar depresión. Segundo, en personas con obesidad, la pérdida de peso puede llevar a una reducción de los síntomas depresivos. Y, en tercer lugar, la evidencia actual no apoya el uso de suplementos nutricionales para prevenir la depresión.

El segundo ensayo clínico, realizado por Ma y colaboradores y publicado en 2019 en la misma revista, se centraba en personas con obesidad y depresión. La comorbilidad, sufrir las dos cosas al

mismo tiempo, empeora la situación de cada enfermedad por separado y el nivel de discapacidad. El tratamiento coordinado, junto con terapia psicológica y la medicación antidepresiva adecuada, generó una mejora frente al grupo con el tratamiento habitual, pero las diferencias eran pequeñas y su significado clínico incierto.

Luminoterapia

La luminoterapia, fototerapia, helioterapia o terapia de luz consiste en exponer al paciente a la luz del sol o a longitudes de onda específicas del espectro luminoso usando luz polarizada, láseres, lámparas fluorescentes, diodos emisores de luz, o luz de todo el espectro de alta intensidad. Se administra durante un tiempo determinado y, con frecuencia, a horas específicas. Se supone que ayuda a aliviar algunos síntomas depresivos en la etapa invernal, en personas que tengan un trastorno afectivo estacional y se considera más una técnica de mejora de ánimo que un verdadero tratamiento.

Se cree que la luminoterapia compensa la pérdida de exposición a la luz solar, en especial en países nórdicos, y que efectúa una recalibración de los relojes internos del cuerpo. Hay evidencias de que este tratamiento ayuda a reducir los comportamientos debilitantes y depresivos del trastorno afectivo estacional, tales como un exceso de sueño y fatiga, con resultados que duran al menos un mes. Se usa preferentemente frente a los antidepresivos porque es seguro, fácil de realizar y no presenta efectos secundarios. Algunos de esos estudios indican que los resultados dependen de la estación en la que se aplica el tratamiento y de la hora. Al parecer, los mejores resultados son por la mañana temprano porque es, según se cree, cuando más ayuda a la regulación del ritmo circadiano. Sin embargo, una revisión sistemática de la agencia

sueca SBU realizada en 2007 no encontró evidencias suficientes de que la luminoterapia aliviase los síntomas de la depresión o del trastorno afectivo estacional y eso llevó al cierre de parte de las clínicas que ofertaban este tratamiento en el país escandinavo.

La terapia de luz también ha sido propuesta para el uso en la depresión mayor, el trastorno bipolar y la depresión perinatal. Un estudio Cochrane, un metaanálisis con buena fama que analiza la evidencia disponible, concluyó en 2004 que «para pacientes que tuvieran depresión no estacional, la fototerapia ofrece una eficacia antidepresiva modesta pero prometedora». En 2008 se publicó en el *Journal of Affective Disorders* otra revisión sistemática que concluía que «en conjunto, la fototerapia es un excelente candidato para su inclusión en el inventario terapéutico disponible para el tratamiento de la depresión no estacional a día de hoy, como terapia de apoyo a la medicación antidepresiva o, eventualmente, como tratamiento único para subgrupos específicos de pacientes deprimidos». Una revisión más reciente, de 2015, también publicada en la misma revista, ha sido crítica sobre estos datos previos y ha indicado que las evidencias en apoyo de la luminoterapia tenían serios problemas metodológicos, con lo que el tema está sin resolver.

Tratamientos experimentales

La frustración de muchos profesionales y pacientes respecto a las herramientas disponibles para el tratamiento de la depresión ha llevado a la búsqueda de nuevas terapias. En algunos casos parecen

prometedoras y hay algunos resultados preliminares positivos pero, al mismo tiempo, a veces se promueven como una panacea cuando las evidencias disponibles son limitadas y, en algunos casos, contradictorias. Por lo tanto, con toda prudencia, comentaremos algunas de estas terapias que todavía se encuentran en fase de estudio. Es importante recalcar que están investigándose. No se las pida a su médico porque no han llegado a la clínica, es necesario comprobar antes que su uso es seguro y eficaz, y eso lleva tiempo. Fomentar su uso antes es irresponsable y delictivo.

Psicodélicos

Tom Insel fue durante trece años (2002-2015) director del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos. Hacia el final de su mandato, Insel criticó públicamente a su propia organización, y a la psiquiatría en general, por su fracaso a la hora de ayudar a las personas con trastornos mentales. «Hay grandes ejemplos en otras áreas de la medicina en las que hemos visto cómo la innovación realmente marca la diferencia» —dijo Insel—. «No ha sido así para los pacientes con esquizofrenia, trastorno de estrés postraumático o depresión».

La investigación sobre tratamientos farmacológicos para los trastornos mentales avanza muy lentamente. Al mismo tiempo, el número de personas afectadas nunca ha sido mayor. Durante la pandemia del coronavirus, el número de recetas para antidepresivos y ansiolíticos aumentó un 20% en los Estados Unidos. La situación puede llegar incluso al desabastecimiento, la demanda de antidepresivos clave está a punto de superar a la producción en el Reino Unido, donde la prescripción de estos medicamentos se ha duplicado con diferencia en la última década.

Entre las sustancias que están volviendo a ser exploradas por su potencial terapéutico se incluyen algunas consideradas, desde hace décadas, dentro del grupo de las drogas recreativas e ilegales. El cánnabis fue la primera sustancia puesta encima de la mesa, aunque las expectativas y la propaganda favorable parecen superar con mucho las evidencias a favor, mientras que se minimizan sus riesgos especialmente en la población más joven. Otra molécula que ha pasado del ámbito del narcotráfico y el mercado negro a la farmacia es la ketamina, de la que hablaremos más adelante. Los psicodélicos serotonérgicos, en particular se han vuelto a postular como posible tratamiento para una serie de enfermedades psiquiátricas, incluida la depresión. Estas drogas incluyen el LSD, la psilocibina (el compuesto activo de los hongos mágicos), la ayahuasca (una bebida obtenida de una liana de la selva amazónica), la 5-metilóxido-dimetiltriptamina del sapo de Sonora y la mezcalina del cactus peyote. Salvo el LSD, descubierto en 1943, los demás son producidos por hongos, plantas o animales y se han usado desde hace milenios en rituales para generar estados alterados de consciencia.

El término psicodélico, que proviene del griego y significa «que manifiesta la mente», fue acuñado por Humphry Osmond, un psiquiatra británico que trabajaba en Canadá en la década de 1950. En aquella época, el mundo de la psiquiatría estaba entusiasmado con el potencial de estas sustancias para sanar a la gente de estados mentales problemáticos. Osmond estaba especialmente interesado en su uso para tratar la adicción al alcohol, y observó tasas de abstinencia en sus pacientes de entre el 40 y el 45%, claramente mejores que las conseguidas con otras terapias. El LSD también se empezó a investigar y a probar en las décadas

de 1950 y 1960 por muchos psiquiatras, pero su uso recreativo por los jóvenes y no tan jóvenes hizo que se prohibiera y los estudios científicos prácticamente se detuvieron. La Organización de las Naciones Unidos lo incluyó en el listado de sustancias de nivel 1 (grave riesgo para la salud pública sin un efecto terapéutico demostrado) en 1971.

Las cosas parecen estar cambiando. El Imperial College de Londres fundó en abril de 2019 el Centro de Investigación en Psicodélicos y el mismo año la Universidad Johns Hopkins lanzó su Centro para Investigación en Psicodélicos y Consciencia. Ambas decisiones subrayan el interés de la comunidad científica y de los gestores por la posible aplicación terapéutica de las sustancias psicodélicas.

Los viajes psicodélicos son muy variables y difíciles de describir, pero las características típicas incluyen una percepción distorsionada o alucinaciones, una sensación alterada del espacio y del tiempo y una pérdida de los límites normales de la persona, a menudo acompañada de euforia. Estos fármacos tienen muy poco efecto sobre la fisiología y, por lo general, no causan adicción ni muerte por sobredosis.

El grupo de Robin Carhart-Harris ha demostrado que la psilocibina puede ayudar en la psicoterapia para las personas con depresión refractaria, aquella que no responde a los antidepresivos convencionales y a la intervención psicológica. Un estudio en marcha está comparando los resultados de una terapia apoyada por la psilocibina frente a un tratamiento de seis semanas con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (el grupo del Prozac) y los resultados parecen ser esperanzadores.

Parte de estos experimentos y de la esperanza subyacente nacen de nuestra triste realidad actual: ni los tratamientos

farmacológicos que dominan la psiquiatría ni las intervenciones psicológicas individuales o en grupo resultan eficaces para muchas personas. Además de este problema, que es serio, otros son los precios, la accesibilidad, y los problemas de adicciones y otros efectos secundarios. Los estudios de neuroimagen han revelado cómo las sustancias psicodélicas actúan en el cerebro, reduciendo la coordinación entre las áreas que controlan la percepción y la cognición. Los ensayos clínicos han explorado el uso de la terapia con psilocibina para tratar la depresión, la adicción y otros trastornos mentales. La infusión de ayahuasca también se ha investigado como tratamiento para la depresión.

Los fármacos actuales no han variado mucho desde su descubrimiento original y tampoco han cambiado mucho los problemas asociados. Un ejemplo podrían ser los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, considerados el mayor pelotazo en la historia de la industria farmacéutica, que parecen actuar mediante una moderación de la respuesta al estrés, pero que su acción parece ser paliativa más que curativa, y que requieren tratamientos largos para empezar a hacer efecto y también una desconexión larga, para evitar un efecto rebote. La terapia con los psicodélicos se combina con un apoyo psicológico, se hace en una serie corta de sesiones con apoyo psicológico que incluye una valoración personal, una preparación individual y una integración de la experiencia; es decir, hablar sobre cómo se ha vivido esa experiencia después de que haya sucedido.

Una hipótesis es que la experiencia psicodélica se basa en un súbito incremento de la plasticidad neuronal, algo que abre una ventana de oportunidad para un cambio terapéutico persistente, ya que implica una habilidad para un cambio mental. Las

mismas ventanas pueden abrirse en momentos extremos, tales como al experimentar un trauma, al venirse uno abajo a causa del estrés, en una experiencia espiritual espontánea o al experimentar una experiencia cercana a la muerte. La diferencia de estas vivencias extremas con la terapia psicodélica es que en este caso la experiencia personal se prepara cuidadosamente para que sea en un momento y un entorno apropiado, con supervisión por un especialista y usando una dosis bien definida. Si no es así, el uso de los psicodélicos puede ser peligroso.

Un detalle curioso es que los psicodélicos generan a menudo una experiencia enteógena, de contacto con la divinidad. Los participantes utilizan términos diversos para describir esta vivencia extraordinaria: una revelación, una epifanía, ver las cosas en perspectiva, profundizar en sí mismos y en el mundo, la liberación de un dolor mental, sentir que han sido física y emocionalmente recalibrados, tener una visión más profunda y ecuánime, ver a Dios... Es una descripción muy diferente de las de las personas bajo los tratamientos farmacológicos actualmente disponibles que a menudo comentan que se sienten apáticos, apagados, anulados por los fármacos. Los principales laboratorios que trabajan con psicodélicos tienen de momento experiencias preliminares, pero ya señalan una excelente tolerancia y cambios llamativos y favorables en los pacientes.

Hay quien está presionando ya para la legalización de la venta de psicodélicos, en particular la psilocibina, tanto en Europa como en Estados Unidos. Sin embargo, son temas con una fuerte carga política, con grandes intereses económicos y con una gran alarma social. Parece lógico que antes de una aprobación formal se hagan estudios piloto a pequeña escala que calmen

esas preocupaciones y pongan estas experiencias preliminares bajo la perspectiva objetiva de la ciencia. Solo con los controles adecuados y con un sistema de decisiones basado en la evidencia podremos aprovechar el potencial farmacológico de estas sustancias, determinar sus indicaciones y posibles efectos secundarios e informar con rigor y salvaguardar a los pacientes. Tan nociva puede ser una «ley seca» como un fomento irresponsable e incontrolado de una sustancia neuroactiva.

Uso de placebos

El efecto placebo puede ayudar a reforzar los efectos de la psicoterapia cognitivo-conductual en la lucha contra la depresión. Un grupo de psicólogos indios invitaron a 126 adultos con depresión, en su mayoría mujeres, a cuatro sesiones semanales de terapia. En las sesiones en grupo se informaba a los asistentes sobre la depresión y sobre estrategias de intervención entre las que se incluían técnicas de relajación. Diez minutos antes de los ejercicios se pidió a algunas participantes que tomaran tres gotas de un pequeño frasco con la etiqueta de «Raíz de rosa» que, según los investigadores, ayudaría a ganar fuerza interior y a despertar los poderes curativos propios del cuerpo.

El placebo era en realidad aceite de girasol, pero produjo el efecto esperado: las participantes que lo tomaron afirmaron que habían experimentado una relajación más profunda y sentían que reforzaba su estado anímico y físico. Además, practicaron los ejercicios de relajación con mayor frecuencia que el grupo que no había tomado placebo (dedicaron 18 días a la tarea en lugar de los escasos 11 días del grupo «sin placebo», de un total de 21 posibles).

Usando una herramienta de evaluación conocida como el Inventario de Depresión de Beck, se encontró que el placebo redujo también los síntomas depresivos. El estudio, que fue publicado en el *Journal of Affective Disorders* (Suhas et al., 2021), sugiere que «un placebo puede motivar a los pacientes con depresión a practicar una técnica de relajación con mayor frecuencia y eficacia» y en realidad cambió el comportamiento y la experiencia subjetiva de los participantes.

El efecto placebo no es imaginario ni se limita a la experiencia subjetiva: la expectativa de curarse libera opioides en el propio cuerpo. En el caso de los antidepresivos, se estima que el efecto placebo representa hasta el 50 por ciento del efecto total de un fármaco.

Uso de ketamina

La ketamina es uno de los medicamentos esenciales de la lista de la OMS. Su empleo se está estudiando de forma experimental para el tratamiento de la adicción a la heroína, el alcoholismo y la depresión. Los efectos sobre la depresión parecen deberse a que es un antagonista de los receptores NMDA, moléculas que están involucradas en los trastornos del ánimo. En animales de laboratorio se ha visto que la ketamina no solo elimina la depresión, sino que repara las conexiones entre neuronas dañadas a causa de la depresión crónica y el estrés, y favorecería la creación de nuevas sinapsis, la sinaptogénesis, parte también del proceso de plasticidad neuronal. Por otro lado, tiene efectos secundarios notables, incluyendo alucinaciones y ansiedad. El uso crónico de ketamina, estudiado fundamentalmente en adictos, genera problemas en el tracto urinario, en el hígado, así como un cierto deterioro cognitivo (pérdida de memoria).

George Aghajanian, de la Universidad de Yale, ha afirmado que en las personas con una predisposición a la depresión recurrente la ketamina podría ayudar a las neuronas a mantener conexiones nuevas y más densas. En el trabajo experimental realizado en ratas se ha visto que la ketamina en combinación con otros fármacos «lleva a reparaciones estructurales persistentes en el cerebro», pero no sabemos si algo similar se produce en los seres humanos. Por lo tanto, parece que la ketamina es eficaz contra la depresión refractaria, pero es necesario conseguir estabilizar sus efectos o que estemos seguros de que podemos administrarla de forma crónica a pesar de sus efectos secundarios. Es necesario identificar aquellos factores (clínicos, genéticos, farmacocinéticos, ambientales) que puedan predecir la respuesta y evaluar distintas rutas de administración y dosis.

También es importante saber si hay personas con depresión para las que la ketamina está especialmente indicada o, por el contrario, está desaconsejada. El estudio de la Clínica Mayo, por ejemplo, excluyó a aquellos pacientes que hubieran sufrido episodios psicóticos y que tuvieran en su historial clínico problemas con drogas y alcohol, pero esto son circunstancias que afectan a muchas de las personas con depresión.

A pesar de las expectativas había un problema, la ketamina no era patentable por su larga trayectoria como anestésico y además es muy barata, por lo que no era una inversión rentable para las empresas farmacéuticas. Vistas sus posibilidades como antidepresivo y la imposibilidad de hacer negocio, los laboratorios han conseguido que se apruebe en Estados Unidos y Europa, el enantiómero, la esketamina, a un coste muy superior y sin pruebas reales de que su efecto sea mejor que el de la «vieja» ketamina. Ya dijo Woody Allen que lo que movía el mundo era el amor, el amor al dinero.

La Agencia Norteamericana del Medicamento, la famosa Food and Drug Administration, aprobó en marzo de 2019 la esketamina, tras cincuenta años sin ningún avance farmacológico para la depresión. Abre una ventana de esperanza para los pacientes que presentan depresión refractaria.

La esketamina ha sido desarrollada por Janssen, una empresa subsidiaria del gigante químico Johnson & Johnson y se aplica como espray nasal, en combinación con antidepresivos orales. La nueva molécula es una variante mínima de la ketamina, que acabamos de comentar. Muchos expertos confiaban en la aprobación de la esketamina porque necesitamos mejores tratamientos que los que tenemos y porque las pruebas previas indicaban que algunos pacientes podían responder con mayor rapidez que con los antidepresivos actualmente existentes, en horas en vez de en semanas o meses.

La FDA aprobó el nuevo fármaco después de intensos debates entre expertos asesores y la propia compañía farmacéutica, aunque no todos los expertos terminaron convencidos de que a día de hoy hubiera suficientes evidencias para aprobar la esketamina.

Otro aspecto polémico será el precio. Janssen ha declarado a la prensa que el coste del tratamiento dependerá de la dosis usada por sesión y del número de sesiones que necesite cada persona, estimándose un coste entre 590 y 885 dólares por sesión en Estados Unidos. Esto indica que el coste del primer mes de tratamiento, que incluye dos sesiones por semana, estará entre 4720 y 6785 dólares.

La aprobación es, no obstante, una buena noticia para el número creciente de personas que estaban pagando miles de dólares de su bolsillo para tomar ketamina a fin de tratar su depresión en clínicas privadas que han surgido como hongos para

la administración intravenosa de esta sustancia. La aprobación de la esketamina por la FDA hará que el fármaco sea cubierto por muchas compañías de seguros.

Tratamiento preventivo de la depresión

Otra línea de investigación va dirigida no a tratar a los pacientes depresivos sino a evitar que las personas sanas caigan en depresión. La exposición al estrés es uno de los principales factores de riesgo para la depresión. Eso hace que algunas profesiones y circunstancias sujetas a altos niveles de presión interna y externa favorezcan la aparición de un trastorno del ánimo. Entre las profesiones más afectadas están los soldados, los bomberos, los investigadores y los médicos de urgencias. Otros grupos de riesgo son los pacientes de cáncer, los refugiados y los trabajadores de ONG que les acogen. En realidad, cualquiera que esté expuesto a fuerte tensión, a traumas, a un episodio intenso y prolongado de estrés. Sin embargo, no todas las personas sometidas a esas condiciones desarrollan un trastorno depresivo, y la característica fundamental parece ser la resistencia al estrés. Esta habilidad para superar el estrés sin sufrir una psicopatología persistente varía de persona en persona y probablemente tiene un componente genético y otro educativo. La llamamos «resiliencia».

La resiliencia es un proceso biológico que nos permite afrontar las dificultades de nuestra vida cotidiana —una ruptura sentimental, un examen, un viaje complicado—, y recuperarnos después. Muchos casos de depresión se inician tras un episodio intenso de estrés. Estas sustancias que aumentan la resiliencia nos protegen de procesos biológicos como el aumento de las hormonas del estrés o de procesos sociales que también son factores

de riesgo para un comportamiento deprimido como el acoso laboral o el aislamiento social.

Los investigadores dieron a los ratones hormonas del estrés durante tres semanas y, al cabo de ese plazo, los roedores empezaron a mostrar comportamientos depresivos. El hecho de tratarlos durante las tres semanas previas con antidepresivos (Prozac) no mostró ninguna diferencia, pero una única dosis con ketamina eliminó completamente los comportamientos depresivos. Los resultados eran aun mejores si se sumaban al fármaco cambios en la dieta y ejercicio físico. Era la primera vez que se conseguía prevenir la depresión.

La depresión y el trastorno de estrés postraumático son dos enfermedades complicadas, largas, con frecuencia de por vida. También incrementan el riesgo de consumo de drogas, pérdida del hogar, enfermedad de Alzheimer, enfermedad coronaria y suicidio. Los promotores de la resiliencia pueden administrarse a una persona que sabemos que va a pasar por una situación de un intenso estrés, por ejemplo, un bombero o un trabajador de una ONG que va a ayudar a una zona donde ha habido un terremoto. El fármaco no le va a evitar pasar por el estrés y las dificultades de esa vivencia, pero prevendrá que caiga en una depresión como resultado de esa dura experiencia. Podemos evitar que pierda su trabajo, su pareja, a veces incluso su vida. Es posible pensar en un nuevo campo: la psicofarmacología preventiva.

Los tratamientos que tenemos ahora básicamente lo que hacen, cuando funcionan, es suprimir los síntomas, en un proceso largo y doloroso y que no siempre tiene éxito. Sería maravilloso no tener que tratar la depresión sino prevenirla antes de que se desarrollara en un paciente.

Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal usa pulsos de energía electromagnética para estimular células cerebrales que se considera que intervienen en el control del estado de ánimo. Es una terapia todavía en fase preliminar, aunque algunas evidencias sugieren que puede ayudar en el tratamiento de la depresión. La estimulación magnética transcraneal no es barata y hay dudas sobre su eficacia. En Gran Bretaña el coste del tratamiento alcanza las 6000 libras. El Comité asesor de Sanidad en Australia decidió que la evidencia sobre la eficacia de la nueva técnica era insuficiente y decidió no financiar estos tratamientos.

Estimulación cerebral profunda

La estimulación cerebral profunda (ECP) es un procedimiento neuroquirúrgico que implica colocar en el paciente un aparato médico llamado neuroestimulador o marcapasos cerebral, que envía impulsos eléctricos a través de unos electrodos implantados en el cerebro a dianas específicas. Aunque sus principios básicos y sus mecanismos de acción no se conocen en detalle, la ECP cambia la actividad cerebral en zonas específicas de una forma controlada. Su uso ha sido aprobado en Estados Unidos para la enfermedad de Parkinson, la distonía, el trastorno obsesivo compulsivo y la epilepsia.

Según la International Neuromodulation Society, más de 80 000 personas han recibido un implante para estimulación cerebral profunda. Para la depresión se han hecho varios ensayos clínicos, pero es todavía un tratamiento experimental.

En la depresión están implicadas diversas estructuras encefálicas, tanto corticales como subcorticales. Entre las que hay

más evidencias están la corteza del cíngulo subgenual, la corteza orbitofrontal, la corteza prefrontal medial, el lóbulo temporal medial y el estriado ventral incluyendo el núcleo accumbens y regiones del tálamo y el tronco del encéfalo. Actuando con ECP sobre algunas de esas zonas o sus conexiones se han encontrado resultados prometedores aunque dos ensayos clínicos aleatorizados han encontrado pocas diferencias entre controles y pacientes tratados con el neuroestimulador, lo que ha sido un jarro de agua fría en las expectativas.

Otra evidencia interesante es que el tratamiento crónico con litio, una de las medicaciones eficaces contra la depresión, genera un aumento del volumen de la sustancia gris en la corteza del cíngulo subgenual, lo que es consistente con otros estudios que muestran que medicaciones como el litio o el divalproex, también usado contra la depresión, tienen efectos neurotróficos y neuroprotectores en la corteza frontal de animales de experimentación.

La situación actual es que los dos ensayos más grandes que se han hecho para cápsula ventral/estriado ventral y corteza subgenual del cíngulo no presentaban apenas diferencias entre los pacientes que recibían el tratamiento y los que recibían un tratamiento simulado (se ponen los mismos electrodos pero no se hace estimulación eléctrica). Y, sin embargo, muchos estudios abiertos muestran que un número significativo de pacientes se ha beneficiado de esta técnica. Las explicaciones pueden ser variadas. Una posibilidad es, directamente, que la técnica no funcione y cuando se hace un ensayo aleatorizado con las máximas garantías no se ven diferencias entre pacientes tratados y controles. Sin embargo, hay varios estudios que muestran que si

la batería del aparato dejaba de funcionar o se producía un cese de la estimulación después de conseguir una respuesta se producía una recaída, lo que indicaría que el neuroestimulador estaba realmente generando un efecto antidepresivo.

Otra posibilidad es que sea solamente efecto placebo. Entre un 14 y un 17% de los pacientes responden al placebo lo que puede indicar que se benefician de la intensa atención que reciben al participar en el ensayo clínico. También puede haber dificultades con el diseño del estudio, la selección de los pacientes o la diana y protocolo de estimulación del marcapasos cerebral. Es evidente que dada la prevalencia y la carga de discapacidad asociada a la depresión necesitamos nuevas terapias. El entusiasmo inicial por la ECP se ha enfriado con los dos ensayos que no han mostrado beneficios. Por otro lado los avances en evaluación de pacientes, en neuroimagen de la conectómica y la identificación de diferencias individuales en redes neuronales pueden ser pasos necesarios para avanzar en este campo.

Salida de la depresión

Apoyo a la persona deprimida

Lo primero y más importante que alguien puede hacer por la persona deprimida es ayudarle a recibir un diagnóstico y un tratamiento. Para ello debe animarla, acompañarla o presionarla hasta que vaya a que le vea un especialista, un psiquiatra o un psicólogo clínico. Una vez establecido el diagnóstico y asignado un tratamiento adecuado, lo mejor que puede hacer un familiar o amigo es ayudarle a seguir ese tratamiento hasta el final. Esto tal vez implique aconsejar al paciente que no abandone la medicación antes de que los síntomas puedan empezar a aliviarse, un período que suele durar varias semanas. Tal vez implique ayudarle a obtener un tratamiento diferente, si no se observa ninguna mejoría con el primer tratamiento. En ocasiones puede requerir que el familiar o amigo concierte una cita y acompañe a la persona deprimida al médico. A veces es necesario asegurarse de que la persona deprimida esté tomando la medicación y acuda a las reuniones de terapia y seguimiento.

Otras medidas son, por ejemplo, recordar a la persona deprimida que siga las órdenes médicas con respecto a no beber bebidas alcohólicas mientras está medicada y dar apoyo emocional. Esto implica comprensión, paciencia, afecto y estímulo y buscar la forma de conversar con la persona deprimida y escucharla con atención. Es importante no minimizar los sentimientos que el paciente expresa, pero también hay que intentar ayudarle a ver la realidad y ofrecerle esperanza. De ningún modo, hay que ignorar los comentarios o alusiones al suicidio; al contrario, es preciso informar al terapeuta si la persona deprimida hace comentarios sobre quitarse la vida.

También se puede ayudar a hacer que la vida de la persona deprimida sea más agradable. Invítela a caminar, a ir al cine y a otras actividades sencillas y agradables. Persista con delicadeza si su invitación es rechazada. Fomente su participación en actividades que antes le daban placer, como pasatiempos, deportes, actividades religiosas o culturales, pero no la fuerce a hacer demasiadas cosas muy pronto. La persona deprimida necesita diversión y compañía, pero demasiadas exigencias pueden aumentar sus sentimientos de fracaso.

No la acuse de simular una enfermedad o de tener pereza. No es así. Por otro lado, no debemos esperar que salga de esa situación de un día para el otro. Con tratamiento, la mayoría de las personas mejora. Ten eso presente y continúa repitiéndole que con tiempo y ayuda se sentirá mejor.

Un decálogo para la depresión

1. **La depresión es una enfermedad larga y dura.** Afecta a la estructura del cerebro, a la actividad mental y a los comportamientos de las personas deprimidas.
2. **La depresión distorsiona los pensamientos y arranca el placer a las cosas cotidianas.** También puede empeorar el curso de otras enfermedades y aumenta el riesgo de suicidio.
3. **Existe una predisposición genética a la depresión, pero no es el único factor.** Factores externos e internos pueden actuar como desencadenantes. Nadie es culpable de una depresión, ni la persona que la sufre ni los que la rodean. Todos podemos ayudarnos a nosotros mismos o ayudar a otra persona a superar una depresión.
4. **La depresión se puede curar.** En muchos casos, la curación es total y la persona vuelve a ser la de antes, con alegría de vivir, y recupera todas sus cualidades e ilusiones.
5. **Confía en tu médico y/o psicólogo.** Esto es menos evidente de lo que parece. Un tratamiento largo nos hace dudar de si estamos en manos de la persona adecuada. Conocidos bienintencionados nos dicen que hay un médico estupendo en tal ciudad, que a su prima le fue muy bien tal medicamento o tal terapia. No hagas caso. Desconfía de las técnicas milagrosas y de las terapias alternativas. Cuando una terapia alternativa funciona, se llama «medicina».
6. **Sé positivo.** Entiende que hay días buenos, regulares y malos. Concéntrate en los buenos y reconoce y celebra cada pequeño avance que consigas.

7. **Ten un esquema temporal adecuado.** El pasado está pasado y su principal aportación es como experiencia, nos ayuda a entender y aprovechar el presente y a preparar el futuro. Debemos superar y aprovechar las heridas y traumas del pasado para ser más fuertes en el presente y estar abiertos al porvenir, para mejorar cada día, para plantearnos mayores retos y nuevos objetivos.
8. **Hay que encontrar el sentido a la vida.** Por un lado, en las experiencias cotidianas, sacarle el máximo disfrute a cada momento, vivir intensamente las situaciones gratas, encontrar la felicidad en el amor, en querer y que nos quieran, en los amigos y la familia. Por otro lado, tener una visión global, donde nuestra vida mejora a los que tenemos alrededor, hacemos una contribución positiva, sabemos quiénes somos y que el mundo sería más pobre sin nosotros.
9. **El ejercicio físico, la dieta sana, la confianza en otras personas y una vida plena** y con objetivos, con un compromiso con los demás, nos ayudan a luchar contra la depresión.
10. **Cada vez sabemos más sobre la depresión, sus causas, su evolución y los tratamientos más eficaces.** La investigación está alumbrando terapias antidepresivas más rápidas y eficaces. Cada día estamos más cerca de vencer a la depresión. Ese día, tenemos que estar todos allí.

Bibliografía consultada

Agudelo, L. Z., Femenia, T., Orhan, F., Porsmyr-Palmertz, M., Goiny, M., Martinez-Redondo, V., Correia, J. C., Izadi, M., Bhat, M., Schuppe-Koistinen, I., Pettersson, A. T., Ferreira, D. M., Krook, A., Barres, R., Zierath, J. R., Erhardt, S., Lindskog, M., Ruas, J. L. (2014). «Skeletal Muscle PGC-1α1 Modulates Kynurenine Metabolism and Mediates Resilience to Stress-Induced Depression». *Cell* 159(1): 33-45.

Belluck, P. (2019). «What You and Your Family Need to Know About Maternal Depression». *The New York Times* [https://www.nytimes.com/2019/02/12/health/maternal-depression-prevention-pregnancy-.html].

Bigelow, A., Power, M., MacLellan-Peters, J., Alex, M., McDonald, C. (2012). «Effect of mother/infant skin-to-skin contact on postpartum depressive symptoms and maternal physiological stress». *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 41(3): 369-382.

Border, B., Johnson, E. C., Evans, L. M., Smolen, A., Berley, N., Sullivan, P. F., Keller, M. C. (2019). «No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples». *Amer J Psychiatry* [DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18070881].

Bot, M., Brouwer, I. A., Roca, M., Kohls, E., Penninx, B. W. J. H., Watkins, E., van Grootheest, G., Cabout, M., Hegerl, U., Gili, M., Owens, M., Visser, M.; MooDFOOD Prevention Trial Investigators. (2019). «Effect of Multinutrient Supplementation and Food-Related Behavioral Activation Therapy on Prevention of Major Depressive Disorder Among Overweight or Obese Adults With Subsyndromal Depressive Symptoms: The MooDFOOD Randomized Clinical Trial». *JAMA* 321(9): 858-868.

Burgdorf, J., Zhang, X-L., Weiss, C., Matthews, E., Disterhoft, J. F., Stanton, P. K., Moskal, J. R. (2011). «The N-methyl-d-aspartate receptor modulator GLYX-13 enhances learning and memory, in young adult and learning impaired aging rats». *Neurobiology of Aging*, 32 (4): 698-706.

Carhart-Harris, R.L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C.M., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J.A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V.H., Nutt, D.J. (2016). «Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study». *Lancet Psychiatry*, 3(7): 619-627.

Casarotto, P.C., Girych, M., Fred, S.M., Kovaleva, V., Moliner, R., Enkavi, G., Biojone, C., Cannarozzo, C., Sahu, M.P., Kaurinkoski, K., Brunello, C.A., Steinzeig, A., Winkel, F., Patil, S., Vestring, S., Serchov, T., Diniz, C.R.A.F., Laukkanen, L., Cardon, I., Antila, H., Rog. T., Piepponen, T.P., Bramham, C.R., Normann, C., Lauri, S.E., Saarma, M., Vattulainen, I., Castrén, E. (2021). «Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors». *Cell*, 184(5): 1299-1313.

Coghlan, A. (2017). «Psychedelic drug ayahuasca improves hard-to-treat depression». *New Scientist*, 3122: 9, [https://www.newscientist.com/article/2127802-psychedelic-drug-ayahuasca-improves-hard-to-treat-depression/].

Dillon, D. G. (2015). «The neuroscience of positive memory deficits in depression». *Front Psychol*, 6: 1295.

Hamzelou, J. (2012). «Drug lift depresión in just a few hours». *New Scientist*. 15 de diciembre, p. 14.

Karpova, N.N., Pickenhagen, A., Lindholm, J., Tiraboschi, E., Kulesskaya, N., Agústsdóttir, A., Antila, H., Popova, D., Akamine, Y., Bahi, A., Sullivan, R., Hen, R., Drew, L.J., Castrén, E. (2011). «Fear erasure in mice requires synergy between antidepressant drugs and extinction training». *Science*, 334(6063): 1731-1734.

Keller, A.S., Leikauf, J.E., Holt-Gosselin, B., Staveland, B.R., Williams, L.M. (2019). «Paying attention to attention in depression». *Transl Psychiat*, 9: 279.

Ma, J., Rosas, L. G., Lv, N., Xiao, L., Snowden, M. B., Venditti, E. M., Lewis, M. A., Goldhaber-Fiebert, J. D., Lavori, P. W. (2019). «Effect of Integrated Behavioural Weight Loss Treatment and Problem-Solving Therapy on Body Mass Index and Depressive Symptoms Among Patients With Obesity and Depression: The RAINBOW Randomized Clinical Trial». *JAMA*, 321(9): 869-887.

MacQueen, G. M., Galway, T. M., Hay, J., Young, L. T., and Joffe, R. T. (2002). «Recollection memory deficits in patients with major depressive disorder predicted by past depressions but not current mood state or treatment status». *Psychol. Med.* 32: 251–258.

Maya Vetencourt, J.F., Sale, A., Viegi, A., Baroncelli, L., De Pasquale, R., O'Leary, O.F., Castrén, E., Maffei, L. (2008). «The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex». *Science*, 320(5874): 385-388.

Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J. M., Kennedy, S. H. (2005). «Deep brain stimulation for treatment-resistant depression». *Neuron*, 45(5): 651-660.

McGowan, J. C., Hill, C., Mastrodonato, A., LaGamma, C. T., Kitayev, A., Brachman, R. A., Narain, N. R., Kiebish, M. A., Denny, C. A. (2018). «Prophylactic ketamine alters nucleotide and neurotransmitter metabolism in brain and plasma following stress». *Neuropsychopharmacology*, 43(9): 1813-1821.

National Institute of Mental Health. Pospartum depression Facts. https://www.nimh.nih.gov/health/publications/postpartum-depression-facts/index.shtml

Naumann, J., Sadaghiani, C., Kruza, I., Denkel, L., Kienle, G., Roman, Huber, R. (2018). «Effects and Feasibility of Hyperthermic Baths for Patients with Depressive Disorder: A Randomized Controlled Clinical Pilot Trial». *bioRxiv*, 409276.

Nutt, D., Erritzoe, D., Carhart-Harris, R. (2020). «Psychedelic Psychiatry's Brave New World». Cell, 181(1): 24-28.

Palhano-Fontes, F., Barreto, D., Onias, H., Andrade, K., Novaes, M., Pessoa, J., Mota-Rolim, S., Osorio, F., Sanches, R., dos Santos, R., Tofoli, L., Silveira, G., Yonamine, M., Riba, J., Santos, F., Silva-Junior, A., Alchieri, J., Galvao-Coelho, N., Lobao-Soares, B., Hallak, J., Arcoverde, E., Maia-de-Oliveira, J., de Araujo, D. (2017) «A randomized placebo-controlled trial on the antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression». *bioRxiv* 2017: 103531.

Pandya, M., Altinay, M., Malone, D. A. Jr., Anand, A. (2012). «Where in the Brain Is Depression?» *Curr Psychiatry Rep.* 2012 Dec; 14(6): 634-642.

Rottenberg, J., Devendorf, A. R., Panaite, V., Disabato, D. J., Kashdan, T. B. (2019). «Optimal Well-Being After Major Depression». *Clin Psychol Sci* [doi:10.1177/2167702618812708].

Stiffler, J. D. (2018). «Ayahuasca: From the Amazon to a city near you». *Am J Addict*, 27(8):648-649.

Suh, J. S., Schneider, M. A., Minuzzi, L., MacQueen, G. M., Strother, S. C., Kennedy, S. H., Frey, B. N. (2018). «Cortical thickness in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis». *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 88: 287-302.

Suhas, S., Sharma, N., Singh, G.P., Ray, S., Andrade, C. (2021). «Utilizing placebos to leverage the effects of cognitive-behavioral therapy in patients with depression: Looking below the surface». J Affect Disord, 281: 145-146.

Thielking, M. (2019). «FDA Approves Esketamine, the First Major Depression Treatment to Reach U.S. Market in Decades». *Sci Am* [https://www.scientificamerican.com/article/fda-approves-esketamine-the-first-major-depression-treatment-to-reach-u-s-market-in-decades/].

Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E. F., Wang, J., Tito, R. Y., Schiweck, C., Kurilshikov, A., Joossens, M., Wijmenga, C., Claes, S., Van Oudenhove, L., Zhernakova, A., Vieira-Silva, S., Raes, J. (2019). «The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression». *Nat Microbiol*, 4(4): 623-632.

Weston, G., Zilanawala, A., Webb, E., Carvalho, L. A., McMunn, A. (2019). «Long work hours, weekend working and depressive symptoms in men and women: findings from a UK population-based study». *J Epidemiol Community Health*, pii: jech-2018-211309.

Winter, G., Hart, R. A., Charlesworth, R. P. G., Sharpley, C. F. (2018). «Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know». *Rev Neurosci*, 29(6):629-643.